

DER EINFLUSS VON PROPRANOLOL
UND METHYSERGID AUF DIE DURCH
DESIPRAMIN INDUZIERTES
WACHSTUMSHORMON- UND
PROLAKTINSEKRETION BEIM MENSCHEN

Klemens Zygan

Diss
München
1984

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hippus

Der Einfluß von Propranolol und Methysergid auf die
durch Desipramin induzierte Wachstumshormon- und
Prolaktinsekretion beim Menschen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klemens Zygan

aus

München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. H. Hippus

Mitberichterstatter:

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

15.11.1984

Abkürzungen

Bz	Blutzucker
CI	Cloimipramin
DA	Dopamin
DMI	Desipramin
EKG	Elektrokardiogramm
f	Herzfrequenz
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
l-Dopa	l-3,4 Dihydroxyphenylalanin
min.	Minute
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NA	Noradrenalin
ng	Nanogramm
p.o.	per os
PRL	Prolaktin
PRL-RF	Prolaktin Releasing Factor
PRL-RIF	Prolaktin Release Inhibiting Factor
RR	Blutdruck
STH	Wachstumshormon
STH-RF	Wachstumshormon Releasing Factor
STH-RIF	Wachstumshormon Release Inhibiting Factor
T	Zeit
T _{1/2}	Halbwertszeit

Gliederung

Seite

1.	Einleitung	7
1.2	Mechanismen der Regulation der Hormonsekretion aus der Adenohypophyse	9
1.2.1	Wachstumshormonsekretion	9
1.2.2	Einfluß aminerger Neuronensysteme	10
1.2.2.1	Noradrenerge Rezeptoren	10
1.2.2.2	Serotoninerge Rezeptoren	10
1.2.2.3	Dopaminerge Rezeptoren	11
1.2.3	Prolaktinsekretion	12
1.2.4	Einfluß aminerger Neuronensysteme	12
1.2.4.1	Dopaminerge Rezeptoren	12
1.2.4.2	Serotoninerge Rezeptoren	13
1.2.4.3	Noradrenerge Rezeptoren	13
1.3	Pharmakologie von Desipramin, Propranolol und Methysergid	14
1.3.1	Desipramin	14
1.3.2	Propranolol	15
1.3.3	Methysergid	18
1.4	Fragestellung	19
2.	Experimentelle Methoden	20
2.1	Versuchspersonen	20
2.2	Untersuchungsraum	20
2.3	Bestimmungsmethoden	21
2.3.1	Arterieller Blutdruck	21
2.3.2	EKG und Herzfrequenz	21
2.3.3	Hormonbestimmungen	21
2.3.3.1	Wachstumshormon	21
2.3.3.2	Prolaktin	22
2.3.4	Blutzucker	22
2.4	Medikamente	22
2.5	Experimentelles Design	22
2.5.1	Versuche mit Desipramin und Propranolol	23
2.5.2	Versuche mit Desipramin und Methysergid	24
2.6	Versuchsablauf	24
2.7	Medikation	25
2.7.1	Medikation von Propranolol und Desipramin	25
2.7.2	Medikation von Methysergid und Desipramin	26
2.8	Auswertungsmethoden	26

	Seite
3.	Ergebnisse 28
3.1	Einzelwerte der Wachstumshormonserumkonzentration 28
3.1.1	Versuche mit Desipramin und Propranolol 28
3.1.1.1	Desipramin 25 mg 28
3.1.1.2	Desipramin 25 mg und Propranolol 29
3.1.1.3	Desipramin 50 mg 30
3.1.1.4	Desipramin 50 mg und Propranolol 31
3.1.2	Versuche mit Desipramin und Methysergid 32
3.1.2.1	Desipramin 50 mg und Methysergid 32
3.2	Einzelwerte der Prolaktinserumkonzentration 33
3.2.1	Versuche mit Desipramin und Propranolol 33
3.2.1.1	Desipramin 25 mg 34
3.2.1.2	Desipramin 25 mg und Propranolol 35
3.2.1.3	Desipramin 50 mg 36
3.2.1.4	Desipramin 50 mg und Propranolol 37
3.2.2	Versuche mit Desipramin und Methysergid 37
3.2.2.1	Desipramin 50 mg und Methysergid 37
4.	Statistischer Mittelwertvergleich der einzelnen Applikationen 38
4.1	Wachstumshormonsekretion 38
4.1.1	Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Propranolol 38
4.1.1.1	Desipramin 25 mg mit Desipramin 50 mg 40
4.1.1.2	Desipramin 25 mg mit Desipramin 25 mg mit Propranolol 42
4.1.1.3	Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Propranolol 44
4.1.2	Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Methysergid 46
4.1.2.1	Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Methysergid 48
4.2	Prolaktinsekretion 50
4.2.1	Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Propranolol 50
4.2.1.1	Desipramin 25 mg mit Desipramin 50mg 52
4.2.1.2	Desipramin 25 mg mit Desipramin 25 mg mit Propranolol 54
4.2.1.3	Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Propranolol 56

	Seite
4.2.2	Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Methysergid 58
4.2.2.1	Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Methysergid 60
4.3	Herzfrequenz 62
4.3.1	Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Propranolol 62
4.3.1.1	Desipramin 25 mg mit Desipramin 50 mg 64
4.3.1.2	Desipramin 25 mg mit Desipramin 25 mg mit Propranolol 66
4.3.1.3	Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Propranolol 68
4.3.2	Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Methysergid 70
4.3.2.1	Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Methysergid 72
4.4	Systemischer Blutdruck 74
4.4.1	Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Propranolol 74
4.4.2	Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Methysergid 76
4.5	Blutzucker 78
5.	Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse 79
6.	Nebenwirkungen 81
6.1	Applikation von Desipramin 81
6.2	Applikation von Desipramin und Propranolol 81
6.3	Applikation von Desipramin und Methysergid 81
7.	Diskussion 82
Zusammenfassung	89
Literaturverzeichnis	90
Tabellarischer Anhang	105
Lebenslauf	130

1. Einleitung

Eine Vielzahl von in den letzten Jahren durchgeführten Studien zeigt, daß psychotrope Substanzen auf verschiedenste Art und Weise die Sekretion der Adenohypophysenhormone beeinflussen. So stimuliert die Gabe von Neuroleptika(81) die Prolaktinsekretion. Das trizyklische Antidepressivum Desipramin führt bei gesunden, männlichen Versuchspersonen zu einer Wachstumshormonsekretion, die dosisabhängig(72) und reproduzierbar(71,115) ist und nach oraler Gabe später als nach intramuskulärer oder intravenöser Injektion auftritt(73). Auch wird eine dosisabhängige Prolaktinsekretion nach intravenöser Gabe von Desipramin beschrieben(70). Dabei wird zur Erklärung dieses Effektes davon ausgegangen, daß Desipramin nicht nur die Funktion zentraler Neurone beeinflusst, sondern daß auch diese wiederum die Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion steuern(90). Es konnte in verschiedenen neuroendokrिनologischen Untersuchungen gezeigt werden, daß die Sekretion der Releasing-Hormone des Hypothalamus, die wiederum die Sekretion der Adenohypophysenhormone steuern, durch zentrale aminerge Neurone zu beeinflussen ist. Die Regelung der Wachstumshormonsekretion erfolgt primär über noradrenerge Neurone, wobei auch serotoninerge und dopaminerge Neuronenbeteiligung beschrieben wurde(90). So wird im Insulinhypoglykämietest(10,58,130) die Wachstumshormonsekretion über alpha-adrenerge Rezeptoren stimuliert und über betaadrenerge Rezeptoren gehemmt(59). Nach dem heutigen Verständnis wird die durch Antidepressiva ausgelöste Prolaktinsekretion wie folgt ausgelöst: es besteht die berechnete Annahme, daß zum einen zentrale aminerge Neurone direkt die Prolaktinausschüttung steuern(89) und daß zum anderen die psychotrope Substanzen an diesen aminergen Neuronen wirken.

Die Steuerung der Prolaktinsekretion erfolgt vornehmlich über dopaminerge Neurone(89), wobei die primäre Regelung der Prolaktinsekretion in einer tonischen, mit Hilfe von dopaminergen Rezeptoren vermittelten(47), auf hypothalamischer Ebene gelegenen Suppression besteht. Auch wird ein serotoninerger Stimulationsmechanismus beschrieben(132).

Die wesentliche pharmakodynamische Wirkung von Desipramin besteht in der in vitro nachgewiesenen Wiederaufnahmehemmung von noradrenergen und serotoninergen Transmittern in die präsynaptischen Membranen(57) und weniger in der alpha-1-Rezeptorenblockade(52) an zentralen aminergen Neuronen(22,45,52,60,86).

Es stellt sich somit die Frage, mit welchem Mechanismus die Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion bei Gabe von Desipramin erfolgt.

Bisher konnte im Rahmen eines DFG-Projektes an der Nerven-
klinik der Universität München gezeigt werden, daß
Phentolamin, ein α -2-Rezeptorenblocker, die durch
Desipramin induzierte Wachstumshormonsekretion suppri-
miert, die Prolaktinsekretion jedoch nicht beein-
flußt(72). Dies legt den Gedanken nahe, daß die
noradrenerge Wiederaufnahmehemmung von Desipramin für
die Wachstumshormonsekretion verantwortlich ist.

Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe eines seroto-
ninergen und eines betaadrenergen Rezeptorenblockers die
von Desipramin induzierte Wachstumshormon- und Prolak-
tinsekretion zu beeinflussen und dadurch weiter Auf-
schluß über die dabei entscheidenden pharmakodynamischen
Eigenschaften von Desipramin zu erhalten.

Dazu wurden folgende Rezeptorenblocker ausgewählt:

1. Propranolol, ein betaadrenerger Rezeptoren-
blocker(48,102) und
2. Methysergid, ein serotoninerger Rezeptoren-
blocker.

Im folgenden werden dazu die bisher bekannten zentralen
Steuerungsmechanismen der Prolaktin- und Wachstumshor-
monsekretion der Adenohypophyse, die pharmakologischen
Eigenschaften von Desipramin, Methysergid und Proprano-
lol kurz beschrieben und anschließend die experimentelle
Fragestellung formuliert.

1.2 Mechanismen der Regulation der Hormonsekretion aus der Adenohypophyse

Die zentrale Steuerung der Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion erfolgt über den Hypothalamus(49,52,55). Drei wesentliche Arten von Neuronen finden sich im Hypothalamus(110):

1. ein tuberoinfundibuläres System, das in die hypophyseotrope Region zieht,
2. ein aminerges System, dessen Zellkörper sich im Hirnstamm befinden (serotoninerge Neurone projizieren aus der Raphe, dopaminerge aus der Substantia nigra und noradrenerge aus dem Locus coeruleus in den Hypothalamus) und
3. ein dopaminerges System, das aus dem Nucleus arcuatus in den Hypothalamus zieht.

Die Hormonausschüttung der Hypophyse wird durch diese Neuronensysteme beeinflusst(110).

Das tuberoinfundibuläre System steuert über "Releasing Faktor" bzw. "Release Inhibiting Faktor", die über das Pfortadersystem in die Adenohypophyse gelangen, die Ausschüttung von Hormonen aus den Zellen der Adenohypophyse. Sie besitzen aminerge Synapsen. Die tuberoinfundibulären Neurone erhalten Afferenzen aus vielen außerhypothalamischen Regionen (51,68,107,131). Besonders aus den Corpora amygdala (105), dem Hippocampus(109), dem Mittelhirn(104), dem lateralen Septum(108) und der präoptischen Region(106).

So ist es leicht denkbar, daß z.B. ein psychotropes Pharmakon direkt oder über diese Neuronensysteme die Hormonsekretion der Adenohypophyse beeinflusst.

1.2.1 Wachstumshormonsekretion

Die Ausschüttung des Wachstumshormons wird wahrscheinlich auch durch noradrenerge, serotoninerge und dopaminerge Nervenzellen, über die Ausschüttung eines STH-Releasing Faktors gesteuert. Über das Pfortadersystem der Hypophyse gelangt STH-RF in die Adenohypophyse. Dort wird dann eine STH-Freisetzung an den acidophilen Zellen ausgelöst. Somatostatin, der STH-Release Inhibiting Faktor, hemmt die Wachstumshormonsekretion. Sein

Wirkort ist vermutlich direkt an der Adenohypophyse(16). STH ist artspezifisch und besitzt nach heutiger Erkenntnis keine glandotropen Eigenschaften, sondern wirkt unmittelbar als effektorisches Hormon am Organismus. Wahrscheinlich ist es an ein alpha-2 Globulin gebunden. Die Halbwertszeit ist geringer als eine Stunde(97).

1.2.2 Einfluß aminерger Neuronensysteme

1.2.2.1 Noradrenerge Steuerung

In vielen Untersuchungen ist gezeigt worden, daß adrenerge alpha- und beta-Rezeptoren die zentrale Kontrolle der STH-RF Freisetzung beeinflussen(14,89,90). Dabei wird ein Zusammenspiel beider Rezeptortypen vermutet, wobei alpha-Rezeptoren eine Stimulation und beta-Rezeptoren eine Hemmung der STH-Sekretion bewirken.

Die intravenöse Gabe von Adrenalin und Noradrenalin führt aber nicht zu einer STH-Sekretion, wodurch bewiesen ist, daß diese adrenergen Rezeptoren sich innerhalb der Blut-Hirn Schranke befinden müssen(11,91).

Clonidin, ein zentraler alpha-Rezeptoragonist, stimuliert die Wachstumshormonausschüttung. Dabei wird eine postsynaptische Regulation vermutet(76,93).

Durch alpha-Blockade mit Phentolamin wird bei der insulin-induzierten Hypoglykämie(10,58,130), beim Arginin-test(19) und beim DMI-Test(70) die Sekretion wesentlich vermindert.

Durch den beta-Rezeptorenblocker Propranolol wird die STH-Sekretion bei der Insulinhypoglykämie(58,59,130) und beim Arginintest(19) erhöht.

1.2.2.2 Serotoninerge Rezeptoren

Der Einfluß serotoninerger Rezeptoren auf die STH-Sekretion konnte dadurch gezeigt werden, daß 5-Hydroxytryptophan(5-HTP) und L-5-Hydroxytryptophan(1-5-HTP), ein Präcursor von Serotonin, beim Menschen in hohen Dosen eine STH-Stimulation hervorrufen(59,101,132). Bei geringer

Dosierung ist dieser Effekt umstritten(5,54,98). Diskutiert wird dabei ein direkter Einfluß der Nebenwirkungen von 5-HTP wie Erbrechen, Übelkeit, abdominelle Beschwerden, Diarrhoe und Kopfschmerzen, die stressinduzierte STH-Ausschüttung bewirken(26).

Für eine serotoninerge Beteiligung an der STH-Sekretion spricht, daß Cyproheptidin(8,101,124) und Methysergid(8) die insulinhypoglykämiebedingte STH-Stimulation beim Menschen hemmen(26,96).

Bei der argininbedingten STH-Stimulation ist nur eine Hemmung durch Cyproheptidin(101) und nicht durch Methysergid beobachtet worden.

1.2.2.3 Dopaminerge Rezeptoren

Die Stimulation der STH-Sekretion ist in vielen Studien durch verschiedenste dopaminerge Agonisten und Antagonisten untersucht worden(26). In der Mehrzahl der Studien beeinflußt die i.v. Gabe von Dopamin die basale STH-Ausschüttung nicht(83,129).

Apomorphin, ein zentraler DA Rezeptoragonist, stimuliert die STH-Ausschüttung(17,18,75,78,79). Dieser Effekt beruht auf einer direkten Wechselwirkung von Apomorphin mit dopaminergen Rezeptoren(16). Sicher ist, daß die STH-Ausschüttung nach Apomorphingabe und nach 1-Dopa durch den selektiven Dopaminantagonisten Pimozid blockiert wird(74). Interessanterweise hemmt Pimozid auch die durch Arginin bedingte STH-Sekretion(119).

1.2.3 Prolaktinsekretion

Die Regulation der Prolaktinsekretion aus der Adenohypophyse ist im einzelnen untersucht worden. Der genaue Mechanismus ist aber noch strittig. Sicher ist, daß die Prolaktinsekretion durch den Hypothalamus tonisch unterdrückt wird(94).

Durchschneiden des Hypophysenstiels(43,127) oder Zerstörung der Eminentia mediana(9,30) führt zu einer exzessiven Enthemmung der PRL-Ausschüttung.

Der Prolaktin-Release-Inhibiting-Faktor (PRL-RIF)(95), möglicherweise gibt es mehrere verschiedene, ist wahrscheinlich auch Dopamin selbst, das aus terminalen Endigungen der tuberoinfundibulären Neurone in der Eminentia mediana des Hypothalamus abgegeben und über das Pfortadersystem an die Adenohypophyse transportiert wird(13). Dort supprimiert er die Prolaktinsekretion.

Dopaminrezeptoren wurden an der Hypophyse(15,21,23) wie in der Eminentia mediana gefunden(15,37,38). Mit immunochemischen Methoden wurden die laktotrophen Zellen als der Sitz der dopaminergen Rezeptoren an der Hypophyse gefunden(47).

Es existiert eine Rückkopplung zwischen der Adenohypophyse und dem Hypothalamus über die aktuelle Prolaktinkonzentration. Die Dopaminausschüttung in der Eminentia mediana steigt, wenn der PRL-Spiegel steigt. Dieser Effekt bleibt auch bestehen, wenn der Hypothalamus deaffereziiert wird(47).

1.2.4 Einfluß aminergner Neuronensysteme

1.2.4.1 Dopaminerge Rezeptoren

Infusion von Dopamin führt beim Menschen zu einer Unterdrückung der Prolaktinsekretion(81). Auch Apomorphin(79) und Bromocriptin(7) unterdrücken die PRL-Sekretion. Dagegen konnte mit dem dopaminergen Antagonisten Metoclopramid(42) und durch Neuroleptika(79,81,112) ein prompter Anstieg der PRL-Ausschüttung festgestellt werden. Da Metoclopramid nicht ZNS-gängig ist, so ist dies

ein weiterer Hinweis, daß sich an der Adenohypophyse selbst dopaminerge Rezeptoren befinden, die bei Stimulation die PRL-Sekretion hemmen.

Zusammengefaßt beeinflussen dopaminerge Agonisten und Antagonisten die Prolaktinsekretion durch Wechselwirkung mit Dopaminrezeptoren. Ob diese Rezeptoren an der Adenohypophyse oder im ZNS sitzen, ist bisher nicht geklärt. Da aber bei der Untersuchung verschiedener dopaminerger Systeme im ZNS kein Unterschied zwischen den dopaminergen Rezeptoren dort und denen an der Adenohypophyse gefunden wurde, so könnte die Wirkung durch diese Rezeptoren ein spiegelbildlicher Ausdruck der Wirkung an den zentralen Rezeptoren sein(37).

1.2.4.2 Serotoninerge Rezeptoren

Der stimulierende Einfluß serotoninerger Rezeptoren ist dagegen sicher. Tryptophan(88) und 5-HTP(65) induzieren die PRL-Sekretion beim Menschen. Methysergid, ein serotoninerger Antagonist, unterdrückt den schlafinduzierten und stressinduzierten(96) PRL-Anstieg. Methysergid hemmt auch die durch Tryptophan induzierte PRL-Ausschüttung(88).

1.2.4.3 Noradrenerge Rezeptoren

Eine noradrenerge Steuerung ist unwahrscheinlich. So beeinflußt Clonidin die PRL-Sekretion nicht(47).

1.3 Pharmakologie von Desipramin, Propranolol und Methysergid

1.3.1 Desipramin

Die therapeutische Wirkung des klassischen Antidepressivums DMI, eines sekundären Amines, wird mit seiner Eigenschaft in Verbindung gebracht, im wesentlichen die Wiederaufnahme des freigesetzten Neurotransmitters, besonders Noradrenalin, aus dem synaptischen Spalt in die Nervenendigungen zu hemmen, wodurch die Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt und somit am Rezeptor erhöht wird(22,45,60,85,86,116,126). Die Wiederaufnahme von Serotonin wird dagegen nur schwach gehemmt(53,126).

Auch wird bei Desipramin eine Blockade der postsynaptischen alpha-Rezeptoren diskutiert. Die alpha-rezeptorenblockierende Eigenschaft ist jedoch im Vergleich zu anderen trizyklischen Antidepressiva wie Imipramin gering und klinisch sicherlich nicht relevant(52).

Die Proteinbindung von Desipramin beträgt ca. 90 %(12), die Halbwertszeit ca. (18+-5)h(3) und das Verteilungsvolumen (34+-8)l/kg(3).

Das Verteilungsmuster von DMI bei i.v. Applikation wird noch diskutiert. Vermutet wird, daß DMI sich wie Amitriptylin verhält: sehr schnelle Akkumulation im ZNS nach i.v. Gabe mit anschließender Umverteilung in die Fettgewebe(3).

Untersuchungen im Agonist-Antagonist Experiment an Membranen von Rattenhirn beschreiben folgende Affinität zu den verschiedenen Rezeptortypen(52):

1. Alpha-Rezeptoraffinität (mit WB4101 und Clonidin)
Desipramin ist ein sehr schwacher alpha-Rezeptorenblocker. Im therapeutischen Bereich ist eine Blockade nicht zu erwarten.
2. Beta-Rezeptoraffinität (mit Alprenolol)
Keine Affinität.
3. Serotoninerge Rezeptoraffinität (mit 5-HT und d-LSD)
Keine Affinität.
4. Dopaminerge Rezeptoraffinität (Spiroperidol)
Keine Affinität.

Einfluß von DMI auf die STH- und PRL-Sekretion

Desipramin stimuliert die STH-Sekretion bei gesunden Versuchspersonen. Diese STH-Sekretion ist dosisabhängig(72), reproduzierbar(71) und in ihrem zeitlichen Verlauf von der Applikationsweise abhängig(70).

Die PRL-Sekretion wird durch DMI nur schwach stimuliert(70). Dabei zeigt sich bei p.o.- und i.m.-Applikation keine und bei i.v.-Applikation eine statistisch gesicherte dosisabhängige Prolaktinsekretion(70).

1.3.2 Propranolol

Propranolol ist ein sehr selektiver beta-Rezeptorenblocker ohne ISA-Effekt(46). Propranolol kann im ZNS prinzipiell über die drei wesentlichen Mechanismen an der Entstehung einzelner zentraler Effekte beim Menschen mitwirken:

1. Über eine zentrale Betablockade,
2. Über eine unspezifische zentrale Blockade und
3. Über eine periphere Wirkung in einer Rückkopplung zum ZNS.

Bekannt sind Ermüdungserscheinungen, Schläffheit, Depressionen, Schlaflosigkeit, lebhaftere Träume sowie Halluzinationen: sie sind Ausdruck der Änderung des Aktivitäts- und Vigilanzniveaus(62). Interessanterweise findet sich jedoch kein sedativer Effekt.

Die zentrale Betablockade haben viele iontophoretische Agonist-Antagonist Studien an einzelnen Neuronen im ZNS im Tierexperiment und Patientenstudien mit ZNS-gängigen und nichtgängigen Betablockern bewiesen.

Eine unspezifische zentrale Blockade kann durch die Membranstabilisierung bedingt sein.

Dabei beschreibt der Begriff der Membranstabilisierung die Wirkung eines Pharmakons auf die Zellmembranen, hervorgerufen durch die Hemmung des Elektrolyttransportes. Die Höhe des intrazellulären Aktionspotentials wird dabei vermindert. Das Ruhepotential und die Repola-

risationszeit werden nicht wesentlich beeinflusst. Die benötigte Plasmakonzentration ist um ca. 100 mal höher als die therapeutische Dosierung. Ein klinisch relevanter Effekt kommt bei üblicher Dosierung nicht zustande(32,82).

Diskutiert wird die periphere Wirkung von Propranolol und ihre Rückkopplung in das ZNS bei der anxiolytischen Therapie.

Prolaktin- und Wachstumshormonsekretion werden von Propranolol allein nicht beeinflusst(10,58).

Zeitlicher Verlauf und Verteilung von Propranolol bei intravenöser Gabe

Die Plasmakonzentration von Propranolol zeigt einen biphasigen Verlauf(63): eine initiale rapid abfallende alpha Phase, bei der sich ein Gleichgewicht zwischen der Konzentration im Kreislaufsystem und dem restlichen Gewebe einstellt, und eine langsam abfallende beta Phase, die die Metabolisierung und die Ausscheidung der Droge aus dem Organismus beschreibt.

Für Propranolol beträgt die Verteilungszeit $t_{1/2}$ der alpha Phase

$$t\text{-alpha} = 10 \text{ min.}$$

Die Verteilung von Propranolol in die Gewebe stellt somit einen sehr schnellen Prozeß dar. Nach zwei bis vier Verteilungszeiten besteht eine Pseudogleichgewichtsverteilung zwischen Blut und den übrigen Geweben.

Die Halbwertszeit für die beta Phase ist von der Applikationsart abhängig: bei oraler Gabe ist sie signifikant länger als bei venöser Applikation(121,122). Sie beträgt bei venöser Gabe(63)

$$t\text{-beta} = 120 \text{ min.}$$

Diese Halbwertszeit ist bei einmaliger Gabe im therapeutischen Bereich nicht dosisabhängig(120).

Das Verteilungsvolumen von Propranolol beträgt 3,6 l/kg. Dies bedeutet, daß sich Propranolol in den extravaskulären Volumina anreichert. Die Konzentration ist in Herz, Lunge, Leber und Gehirn wesentlich höher als im Plasma(56,100).

Entscheidend ist dafür die hohe Lipophilie und die Proteinbindung. So beträgt der Oktanol-Wasser-Koeffizient Q bei einem pH von 7

$$Q = 5.39$$

und der Proteinbindungskoeffizient P

$$P = 92 \, \%$$

Propranolol wird unabhängig von der Konzentration zu 75 % an Lipoproteinen und dem alpha-1-Glykoprotein gebunden transportiert(114).

Gewebsgängigkeit von Propranolol in das Gehirn

Die Gewebsgängigkeit von Propranolol in das Gehirn ist sehr hoch. An Tierstudien mit Kaninchen konnte gezeigt werden, daß innerhalb von 20 bis 30 Minuten ein Gleichgewicht zwischen Gehirngewebe und Plasma entsteht. In diesem Gleichgewicht ist die Konzentration von Propranolol im Gehirn zehn bis fünfzehn Mal größer als im Plasma(63).

Postmortale Untersuchungen an mit Paraquat vergifteten und mit Propranolol behandelten Patienten zeigten ungefähr gleiche Konzentrationen in Cortex, Hypothalamus, Basalganglien, Capsula interna, Mittelhirn, Brücke und Kleinhirn(100). Sie sind sogar vergleichbar mit denen, die bei Kaninchen bei gleicher Dosierung gefunden wurden.

Wechselwirkungen zwischen Propranolol und anderen Medikamenten

Da die Proteinbindung von Propranolol 95 % nicht übersteigt und das Verteilungsvolumen sehr groß ist, so hat

Propranolol einen geringen Einfluß auf die Pharmakokinetik anderer gleichzeitig applizierter Medikamente(67).

Beziehung zwischen Dosis und Plasmakonzentration

In einer Studie mit jungen freiwilligen Versuchspersonen konnte gezeigt werden, daß einmalige intravenöse Applikationen von 20 mg Propranolol Plasmakonzentrationen von 150 ng/ml bis 180 ng/ml ergaben. Bei diesen Konzentrationen ergab sich eine klinisch gut feststellbare beta Blockade des Herzens. Die Herzfrequenz sank dabei um 15 % bis 20 %(1,103). Sie ist ein gutes klinisches Maß, um den Zeitpunkt des Eintritts der Wirkung einer Propranololgabe zu bestimmen.

1.3.3 Methysergid

Die pharmakologischen Wirkungen von Methysergid sind komplex. Methysergid ist ein sehr potenter Antagonist von Serotonin in vielen Bereichen des ZNS. Es gibt keinen Hinweis dafür, daß Methysergid eine klinisch relevante Affinität zu noradrenergen oder dopaminergen Rezeptoren besitzt(102).

Methysergid wird langsam und unvollständig aus dem Intestinaltrakt resorbiert. Die maximale Serumkonzentration wird nach 2 Stunden erreicht(102).

1.4 Fragestellung

Desipramin i.v. führt bei gesunden männlichen Probanden zu einer dosisabhängigen und reproduzierbaren Wachstumshormon- und Prolaktinausschüttung. Der noradrenerge alpha-Rezeptorenblocker Phentolamin unterdrückt diese Hormonausschüttung(70). Aufgrund dieser dosisabhängigen Hormonsekretion werden die Untersuchungen mit Propranolol mit 25 mg Desipramin, einer Dosis im unteren Bereich, und mit 50 mg Desipramin, einer Dosis im oberen Bereich der Dosis-Wirkungskurve durchgeführt. So kann eine mögliche Erhöhung (wie z.B. im Insulinhypoglykämietest) besser bei der niedrigeren Dosierung beobachtet werden. Eine Hemmung wäre besser bei der höheren Dosierung von 50 mg DMI nachzuweisen. Aus den Voruntersuchungen(70) zeigte sich, daß Methysergid zu einer Hemmung der Prolaktinsekretion führt, während die Wachstumshormonsekretion nicht beeinflußt wurde. Deshalb wird hier für die Untersuchung mit Methysergid die Dosis von 50 mg DMI gewählt.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluß von Propranolol, einem beta-Rezeptorenblocker und Methysergid, einem serotoninergen Rezeptorenblocker, auf die durch Desipramin induzierte Prolaktin- und Wachstumshormonsekretion zu überprüfen.

Somit gliedert sich die vorliegende Arbeit in folgende Teilstudien:

1. Bestimmung des Einflusses von Propranolol auf die Wachstumshormonsekretion bei einer Gabe von 25 mg DM i.v. und 50 mg DMI i.v.
2. Bestimmung des Einflusses von Propranolol auf die Prolaktinsekretion bei einer Gabe von 25 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v.
3. Bestimmung des Einflusses von Methysergid auf die Wachstumshormonsekretion bei einer Gabe von 50 mg DMI i.v.
4. Bestimmung des Einflusses von Methysergid auf die Prolaktinsekretion bei einer Gabe von 50 mg DMI i.v.

Zusätzlich sollen zur Kontrolle einer möglichen stress- oder hypoglykämischbedingten Hormonstimulation zu jeder Untersuchung folgende Parameter erfaßt werden:

5. Herzfrequenz, systemischer Blutdruck und die Blutzuckerserumkonzentration.

2. Experimentelle Methoden

2.1 Versuchspersonen

Als Versuchspersonen wurden 19 bis 24 Jahre alte gesunde männliche Studenten ausgesucht. Sie gaben alle entsprechend der Helsinki Deklaration ihr informiertes Einverständnis zu den Untersuchungen. Folgende ärztlichen Untersuchungen und Bestimmungen wurden vor Versuchsbeginn durchgeführt:

1. gründliche körperliche Untersuchung,
2. Herzfrequenz, Blutdruck und Pulsstatus,
3. Elektrokardiogramm,
4. Elektroencephalogramm,
5. Blutbild und Differentialblutbild,
6. Blutsenkungsgeschwindigkeit,
7. Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid,
8. Gesamtbilirubin,
9. SGOT, SGPT, GLDH und gamma-GT,
10. Gesamteiweiß und Eiweißelektrophorese,
11. Harnstoff und Kreatinin im Serum und
12. Nüchternblutzucker.

Sämtliche Ergebnisse der oben angegebenen Untersuchungen lagen im Normbereich.

Die Probanden durften in den letzten vier Wochen keine Medikamente zu sich genommen und drei Tage vor jedem Experiment keinen Alkohol getrunken haben. Anamnestisch wurden chronische Medikamenteneinnahme und Alkoholverbrauch ausgeschlossen(92).

Zwischen jeder Untersuchung wurde mindestens eine Woche Pause gelassen.

2.2 Untersuchungsraum

Alle Experimente wurden in einem ruhigen Untersuchungsraum durchgeführt. Die Versuchspersonen lagen ruhig in einem Bett, ohne schlafen zu dürfen. Sie wurden aus einem Kontrollraum mittels einer Videokamera beobachtet.

2.3 Bestimmungsmethoden

2.3.1 Arterieller Blutdruck

Der systolische und diastolische Blutdruck wurde unblutig am Oberarm mit der Arteriosonde Roche 1217 nach der Methode von Riva-Rocci gemessen. Der systemische Blutdruck ergab sich rechnerisch aus der Summe des diastolischen Druckes und einem Drittel der Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck.

2.3.2 EKG und Herzfrequenz

Zu Beginn einer jeden Untersuchung wurden den Versuchspersonen Elektroden zur Ableitung des Extremitäten- und Brustwandelektrokardiogramms angelegt. Kontinuierliches EKG Monitoring ermöglichte die Überwachung der Versuchspersonen. Zu den im Versuchsablauf festgelegten Zeiten wurden von einem Pulszähler, der über eine Minute mittelt, die Herzfrequenz bestimmt.

2.3.3 Hormonbestimmungen

Alle Hormonbestimmungen wurden als Doppelbestimmungen durchgeführt. Die angegebenen Einzelwerte sind das arithmetische Mittel der beiden Bestimmungen. Alle Meßwerte, die aus dem linearen Bereich der Eichkurve herausfielen, wurden mit entsprechender Verdünnung nachbestimmt. Die in dieser Arbeit verwendeten industriell angebotenen Untersuchungskits sind spezifisch für humanes Prolaktin und humanes Wachstumshormon und linear in den benutzten Konzentrationsbereichen.

2.3.3.1 Wachstumshormon

Die Wachstumshormonkonzentration in den Serumproben wurde mit GH-RIA-Kits von CIS (NIMH-Standard) gemessen.

Proben mit einer GH Konzentration größer als 15 ng/ml wurden in einer zweiten Bestimmung unter der Verdünnung 1:8 mit physiologischer Kochsalzlösung nachbestimmt.

2.3.3.2 Prolaktin

Die Bestimmung von Prolaktin erfolgte mit dem Prolaktin-RIA-Kit von International CIS (NIMH-Standard). Dabei entsprechen $30,4\mu\text{U MRC 75/504} = 1 \text{ ng NIH-VLS2 humanem Prolaktin}$.

2.3.4 Blutzucker

Die Glukosekonzentration im Serum wurde nach der Glukoseoxidase-Peroxidase Methode bestimmt.

2.4 Medikamente

Folgende Arzneispezialitäten wurden verwendet:

Desipramin : Pertofran Ampullen 50 mg
 Geigy

Methysergid : Deseril retard Tabletten 3 mg
 Sandoz

Propranolol : Dociton Ampullen 1 mg
 Rhein-Pharma

2.5 Experimentelles Design

Für die experimentelle Durchführung wurde ein inkomplettes ausgewogenes Blockdesign gewählt, um erstens wenige Probanden und zweitens insbesondere jeden Probanden möglichst gering mit Desipramin zu belasten. Dieses experimentelle Design ist 1940 von Cox angegeben worden(34).

Aus Voruntersuchungen konnte die begründet Annahme über die Größenordnung und der zu erwartenden Mittelwertunterschiede gemacht werden(68). Nach den Tafeln von Kastenbaum wurde dann der benötigte Stichprobenumfang zu 18 Probanden abgeschätzt.

Sämtliche Versuche wurden als einfache Blindversuche durchgeführt.

2.5.1 Versuche mit Desipramin und Propranolol

Folgende Versuchsapplikationen wurden durchgeführt:

Applikations- nummer	Medikation
1	50 mg Desipramin i.v.,
2	25 mg Desipramin i.v.,
3	50 mg Desipramin i.v. und 15 mg Propranolol,
4	25 mg Desipramin i.v. und 15 mg Propranolol.

Jeder Proband wurde mit mindestens zwei der vier obigen Applikationen behandelt. Alle Kombinationen der Applikationen wurden gleich häufig angewandt.

Somit wurden folgende Behandlungskombinationen mit Propranolol durchgeführt :

Kombination	Applikationsnummer
A	1 und 2
B	1 und 3
C	1 und 4
D	2 und 3
E	2 und 4
F	3 und 4

Jeder Proband erhielt zufällig je eine Behandlungskombination zugeteilt. Ein Münzwurf entschied über die Reihenfolge der Behandlungen.

Jede Behandlungskombination wurde zweimal wiederholt. Für eine Untersuchungsreihe benötigt man sechs Probanden. Somit benötigte man für diese Untersuchung achtzehn Versuchspersonen.

Der Grundplan dieser Untersuchung umfaßt sechs Blöcke (= Probanden) mit je zwei Versuchseinheiten (Medikationen) mit je drei Wiederholungen. Das ganze Experiment enthält also $t = 4$ Medikationen, die $r = 9$ mal wiederholt wurden und in $b = 18$ Blöcke mit $k = 2$ Medikationen angeordnet sind(87).

Die folgende Tabelle veranschaulicht die Zuordnung der Medikationen zu den Probanden:

Applikation	50 mg DMI	25 mg DMI	50 mg DMI u. Propranolol	25 mg DMI u. Propranolol
Proband Nr.				
1, 7, 13	+	+		
2, 8, 14	+		+	
3, 9, 15	+			+
4, 10, 16		+	+	
5, 11, 17		+		+
6, 12, 18			+	+

2.5.2 Versuche mit Desipramin und Methysergid

Alle Versuchspersonen mit der

Applikation Nr. 2 25 mg Desipramin i.v.

erhielten zusätzlich die

Applikation Nr. 5 50 mg Desipramin und
12 mg Methysergid p.o.

Dieses sind die Versuchspersonen mit den Nummern

1, 4, 5, 7, 10, 11, 13, 16, und 17.

2.6 Versuchsablauf

Gegen (8.00 $\pm$ 0.30) h erschienen die Probanden ausgeschlafen und nüchtern zur 210 Minuten dauernden Untersuchung. Zu Beginn (T = -60 min) wurde ein i.v. Verweilkatheter (Medicat) in eine tiefe Vene in der Ellenbeuge gelegt. Über diesen Verweilkatheter erfolgten die Blut-

entnahme sowie die venösen Medikamentenapplikationen. Spülen des Verweilkatheters mit physiologischer Kochsalzlösung mit Hilfe eines Perfusors (Durchfluß 70 ml/h) hielt den Katheter offen. Zu den Zeitpunkten

T = -60, -30, 0, 15, 30, 45, 60, 75,
90, 105, 120, 150 min

erfolgte eine Blutentnahme von ca. 10 ml, die sofort kühl (bei +4°C) zentrifugiert und bis zur Hormonbestimmung bei -20°C gelagert wurde.

Zusätzlich wurden zu den Zeitpunkten

T = -60, -30, 0, 30, 60, 90, 120, 150 min

ca. 3 ml Blut zur Blutzuckerbestimmung entnommen.

Zu allen Entnahmezeitpunkten wurden die Kreislaufparameter Puls und Blutdruck überprüft, sowie ein einminütiges Kontroll-EKG geschrieben.

2.7 Medikation

2.7.1 Medikation von Propranolol und Desipramin

Bei der Behandlung mit Propranolol wurden initial 10 mg Propranolol i.v. in 5 Minuten vom Zeitpunkt T = -30 min an gegeben. Zwischen T = 0 min und T = 120 min als Erhaltungsdosis 2,5 mg/h, also insgesamt noch 5 mg Propranolol i.v. gereicht.

Zum Zeitpunkt T = 0 min wurden immer 50 bzw. 25 mg Desipramin innerhalb von 10 Minuten infundiert.

2.7.2 Medikation von Methysergid und Desipramin

Methysergid wurde mit 12 mg p.o. wie folgt prämediziert :

Zeitpunkt	Dosis mg		
	morgens	mittags	abends
2 Tage vor Experiment	1,5		1,5
1 Tag vor Experiment	1,5	1,5	1,5
morgens 6.30 h vor Experiment	3,0		

Zum Zeitpunkt T = 0 min erhielten die Versuchspersonen 50 mg Desipramin in 10 Minuten infundiert.

2.8 Auswertungsmethoden

Die Prüfung der experimentell gewonnenen Daten (STH-, PRL-Spiegel, Blutzucker, Herzfrequenz und systemischer Blutdruck) auf Normalverteilung erfolgte nach dem Test von David(40) mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,1$. In keinem Falle wurde die untere Schranke auf dem 10%-Niveau unterschritten. In wenigen Fällen wurde die obere Schranke überschritten; aus der Analyse der Originaldaten zeigt sich, daß es sich dabei um Ausreißer handelt.

Zur Beurteilung des Einflusses von Propranolol und Methysergid auf die DMI-induzierte Prolaktin- und Wachstumshormonsekretion wurde der folgende Weg gewählt:

1. Die gemessenen Einzelwerte werden deskriptiv dargestellt und der zeitliche Verlauf deskriptiv mit dem t-Test verglichen.
2. Über den zeitlichen Verlauf der untersuchten Parameter wird das Integral für das Zeitintervall 0 min bis 120 min nach der Methode von Simpson für jede Versuchsperson und jede Applikation einzeln berechnet.

Über die so gewonnene Fläche berechnet man die Mittelwerte der einzelnen Applikationen mit der in (87) ange-

Aus der Gesamtstreuung wird die Standardabweichung s_{in} innerhalb der Meßreihe

$$s_{in} = \sqrt{\frac{\Delta_1^2(h_1-1) + \Delta_2^2(h_2-1) + \Delta_3^2(h_3-1) + \Delta_4^2(h_4-1)}{h-4}}$$

wobei $n/4 = n_1 = n_2 = n_3 = n_4 = 9$ und
 $n = n_1 + n_2 + n_3 + n_4$, also

$$s_{in} = \sqrt{\frac{\Delta_1^2 \cdot 8 + \Delta_2^2 \cdot 8 + \Delta_3^2 \cdot 8 + \Delta_4^2 \cdot 8}{32}}$$

für alle Mittelwerte als Fehler angegeben.

Die Prüfung auf Unterschied innerhalb der Mittelwerte erfolgt mit Hilfe des F-Tests, wobei $n_1 = 3$, $n_2 = 15$ und $\alpha = 5\%$ mit $F(3,15;5\%) = 3.29$.

Bei Signifikanz wird dann mit dem zweiseitigen t-Test ein paarweiser Vergleich der Mittelwerte durchgeführt.

Geprüft werden dann die Unterschiede zwischen den Applikationen DMI 25 mg und DMI 50 mg, DMI 25 mg und DMI 25 mg mit Propranolol, DMI 50 mg und DMI 50 mg mit Propranolol und DMI 50 mg mit DMI 50 mg mit Methysergid.

Aus der experimentellen Anordnung stehen dafür fünfzehn Freiheitsgrade zur Verfügung.

Dabei berechnet sich die kritische Differenz delta zweier Mittelwerte aus der Standardabweichung innerhalb der Meßreihe wie folgt:

$$\text{delta} = \sqrt{2} \cdot s_{in} \cdot t_{15;d}$$

wobei s die Standardabweichung und $t_{15;d}$ der t-Wert auf dem α -Niveau ist.

Ist die kritische Differenz delta größer als der Abstand zweier Mittelwerte, so ist der Unterschied dieser Mittelwerte auf dem α -Niveau statistisch signifikant. Um den Unterschied in den einzelnen Zeitpunkten zu finden wird zusätzlich zu jedem Zeitpunkt über die momentanen Meßwerte eine Varianzanalyse gerechnet. Die zu jedem Zeitpunkt gehörenden zeitlichen Mittelwerte werden deskriptiv dargestellt und paarweise mit dem t-Test auf dem 5%-Niveau mit 15 Freiheitsgraden verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Einzelwerte der Wachstumshormonserumkonzentration

3.1.1 Versuche mit Desipramin und Propranolol

3.1.1.1 Desipramin 25 mg

Zum Zeitpunkt $t = 0$ min. haben alle, bis auf eine (Nr. 10), Versuchspersonen eine basale STH-Ausschüttung von kleiner 5 ng/ml. Die Versuchsperson Nr. 10 zeigt einen Wert von 10,6 ng/ml bei $t = -30$ min.

Das Maximum wird bei allen Versuchspersonen bei $t = 45$ min. oder $t = 60$ min. erreicht. Der Mittelwert des Maximums liegt bei $t = 45$ min mit 13,9 ng/ml. Einzelwerte aus Tabelle (A.1).

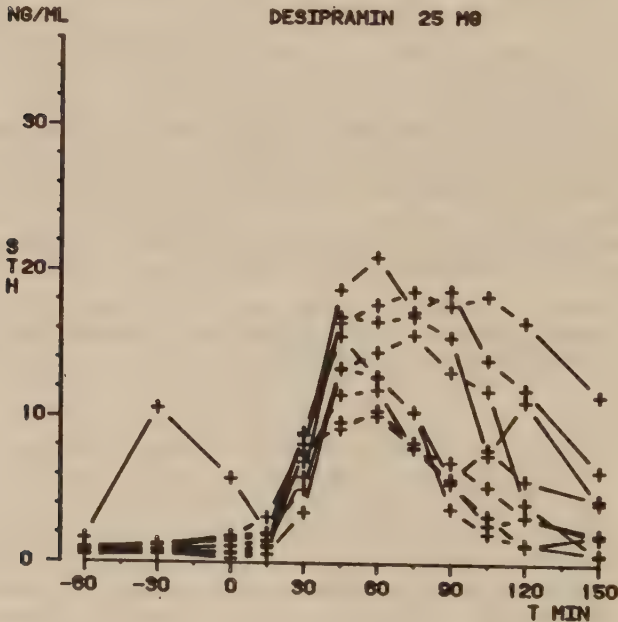


Abb.(1): Graphische Darstellung der Wachstumshormonkonzentration bei Gabe von 25 mg DMI i.v.

3.1.1.2 Desipramin 25 mg und Propranolol

Alle STH-Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt $t = 0$ min. sind kleiner als 5 ng/ml. Ein Einfluß von Propranolol allein ist zu diesem Zeitpunkt nicht zu beobachten. Die maximale Ausschüttung von STH wird bei allen Versuchspersonen bei $t = 45$ min. bzw. $t = 60$ min. beobachtet. Drei Versuchspersonen erreichen nur Maximalwerte kleiner 17 ng/ml.. Eine Versuchsperson stimuliert auf STH-Konzentrationen von über 36 ng/ml. Das Maximum des Mittelwertes wird bei $t = 45$ min. mit 21,5 ng/ml erreicht. Einzelwerte Tabelle (A.2).

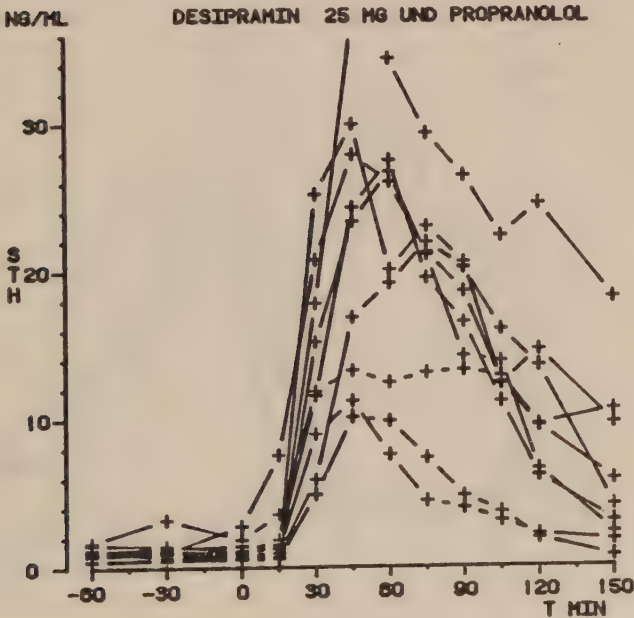


Abb.(2): Graphische Darstellung der Wachstumshormonkonzentration bei Gabe von 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v.

3.1.1.3 Desipramin 50 mg

Alle basalen STH-Werte liegen bis zum Zeitpunkt $t = 0$ min. unter 5 ng/ml.

Das Maximum der Sekretion aller Versuchspersonen liegt bei $t = 45$ min. oder $t = 60$ min. Alle Versuchspersonen, bis auf Nr. 15, erreichen eine maximale Ausschüttung größer als 17 ng/ml. Zwei Versuchspersonen (Nr. 7 und 9) stimulieren über 24 ng/ml. Alle anderen liegen bei Werten zwischen 18 und 24 ng/ml. Das Maximum des Mittelwertes beträgt 23 ng/ml und liegt bei $t = 45$ min. Einzelwerte aus Tabelle (A.3).

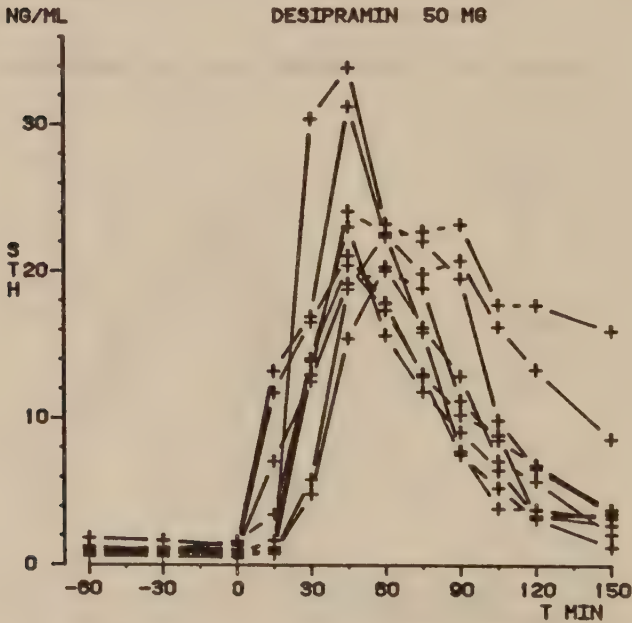


Abb.(3): Graphische Darstellung der Wachstumshormonsekretion bei Gabe von 50 mg DMI i.v.

3.1.1.4 Desipramin 50 mg und Propranolol

Eine Versuchsperson (Nr. 10) stimuliert vor mit 10,6 ng/ml bei $t = -30$ min. Dieser Effekt trat auch bei der Applikation mit 25 mg DMI auf. Das Maximum der STH-Sekretion wird von allen Versuchspersonen bei $t = 45$ min. bzw. $t = 60$ min. erreicht. Zwei Versuchspersonen bleiben mit ihrer maximalen Stimulation unter 20 ng/ml, zwei über 32 ng/ml. Das Maximum des Mittelwertes liegt bei $t = 60$ min. mit 26,9 ng/ml. Einzelwerte Tabelle (A.4).

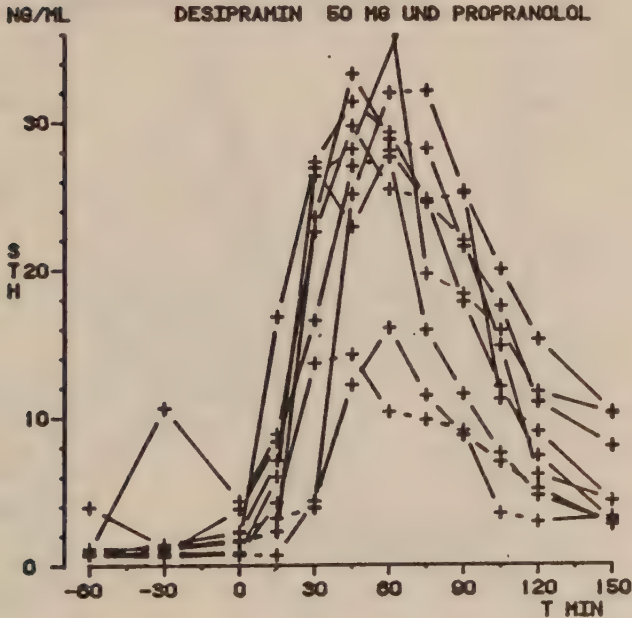


Abb.(4): Graphische Darstellung der Wachstumshormonkonzentration bei Gabe von 50 mg DMI i.v. und 15 mg Propranolol i.v.

3.1.2 Versuche mit Desipramin und Methysergid

3.1.2.1 Desipramin 50 mg und Methysergid

Zwei Versuchspersonen weisen zur Zeit $t = 0$ einen erhöhten Wert auf: die eine (Nr. 10) über 18 ng/ml, die andere (Nr. 4) 8,6 ng/ml. Das Maximum der STH-Ausschüttung erreichen alle Versuchspersonen im Zeitpunkt $t = 45$ min. oder $t = 60$ min. Das Maximum des Mittelwertes liegt bei $t = 45$ min. mit 17,8 ng/ml. Einzelwerte Tabelle (A.5).

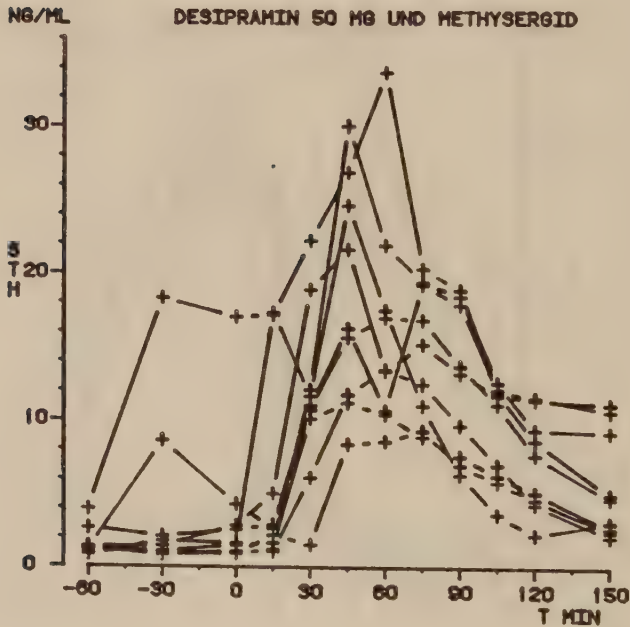


Abb.(5): Graphische Darstellung der Wachstumshormonkonzentration bei Gabe von 50 mg DMI i.v. und 12 mg Methysergid p.o.

3.2 Einzelwerte der Prolaktinserumkonzentration

3.2.1 Versuche mit Desipramin und Propranolol

3.2.1.1 Desipramin 25 mg

Alle Versuchspersonen, bis auf Nr.7, zeigen eine abfallende Tendenz der PRL-Konzentration im Serum in der Zeit von $t = -60$ min bis $t = 0$ min. (ca. 29% oder $83 \mu\text{U/ml}$). Nach Gabe von Desipramin steigt die PRL-Konzentration bei allen Versuchspersonen, außer Versuchsperson Nr. 7, auf einen maximalen Wert im Mittel von $252 \mu\text{U/ml}$ bei $t = 60$ min. Einzelwerte aus Tabelle (A.6).

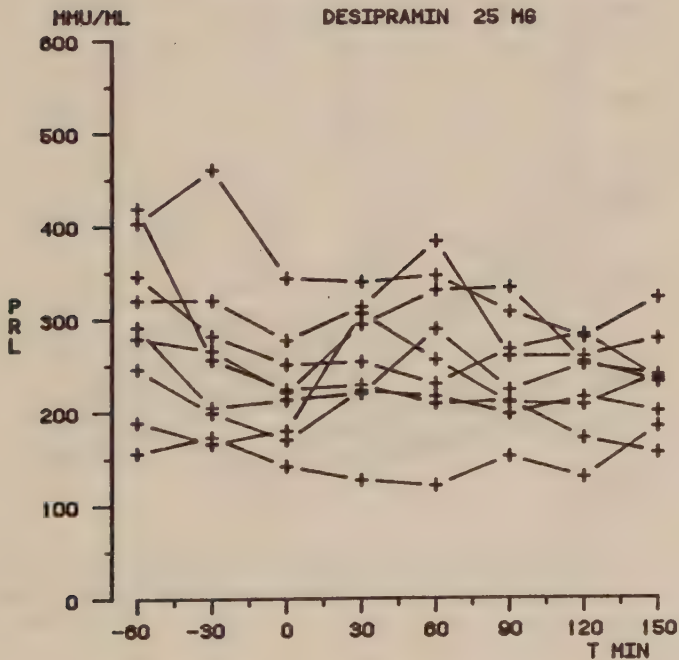


Abb.(6): Graphische Darstellung der Prolaktinsekretion bei Gabe von 25 mg DMI i.v.

3.2.1.2 Desipramin 25 mg und Propranolol

Alle Versuchspersonen zeigen für die Zeit von $t = -60$ min. bis $t = 0$ min. einen deutlichen Abfall der PRL-Konzentration. Eine Versuchsperson zeigt eine exzessive Stimulation auf Werte von über $419 \mu\text{U/ml}$. Im Mittel wurde ein maximaler Wert von $314 \mu\text{U/ml}$ bei $t = 60$ min. erreicht. Einzelwerte aus Tabelle (A.7).

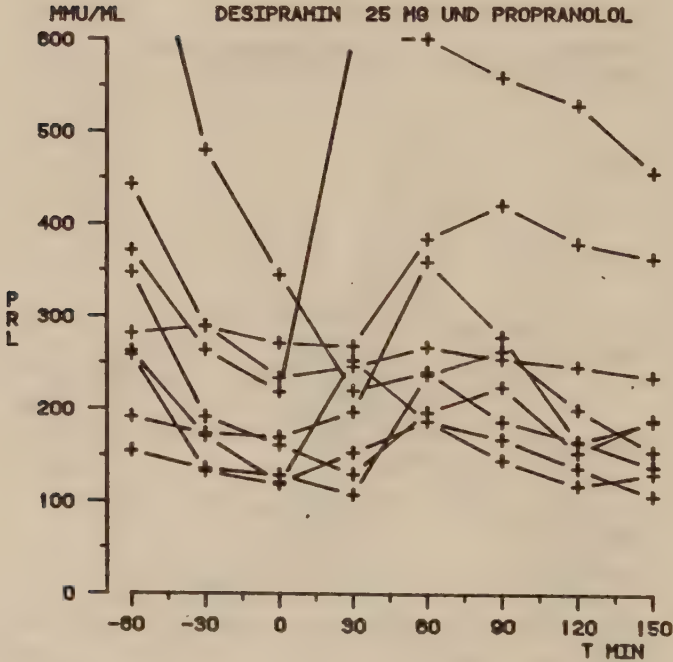


Abb.(7): Graphische Darstellung der Prolaktinkonzentration bei Gabe von 25 mg DMI i.v. und 15 mg Propranolol i.v.

3.2.1.3 Desipramin 50 mg

In der Zeit $t = -60$ min. bis $t = 0$ min. fiel bei allen Versuchspersonen der PRL-Spiegel im Mittel um $106 \mu\text{U/ml}$ oder um ca. 35 %. Applikation von DMI steigert den PRL-Spiegel auf den maximalen Mittelwert von $294 \mu\text{U/ml}$ bei $t = 60$ min. Einzelwerte aus Tabelle (A.8).

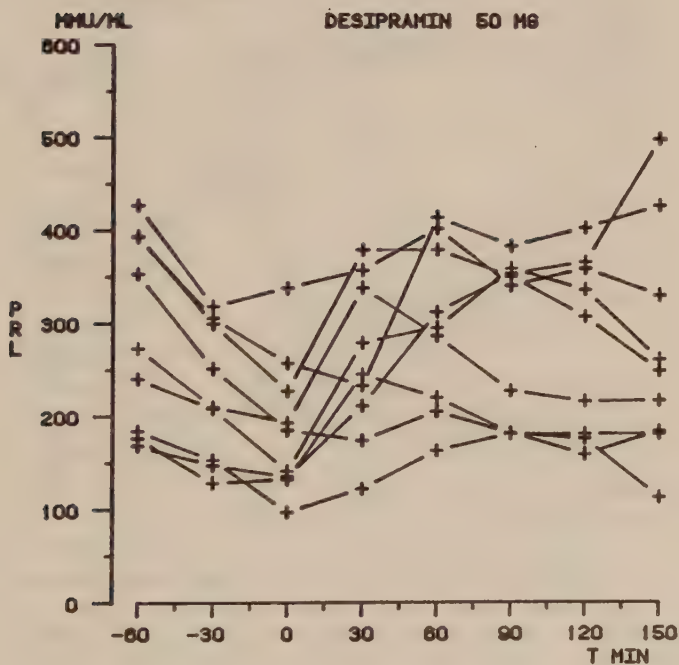


Abb.(8): Graphische Darstellung der Prolaktinsekretion bei Gabe von 50 mg DMI i.v.

3.2.1.4 Desipramin 50 mg und Propranolol

Im Zeitintervall $t = -60$ min. bis $t = 0$ min. zeigt sich auch hier ein Abfall der PRL-Konzentration im Mittel um $79 \mu\text{U/ml}$ (ca. 27 %). Eine Versuchsperson (Nr. 18) ändert auf DMI Stimulation nicht ihren PRL-Spiegel. Alle anderen Versuchspersonen zeigen einen Anstieg der PRL-Konzentration mit einem Maximum bei $t = 60$ min. von $470 \mu\text{U/ml}$. Gegenüber dem Zeitpunkt $t = 0$ bedeutet dieses einen Anstieg von $254 \mu\text{U/ml}$ oder ca. 54 %. Einzelwerte aus Tabelle (A.9).

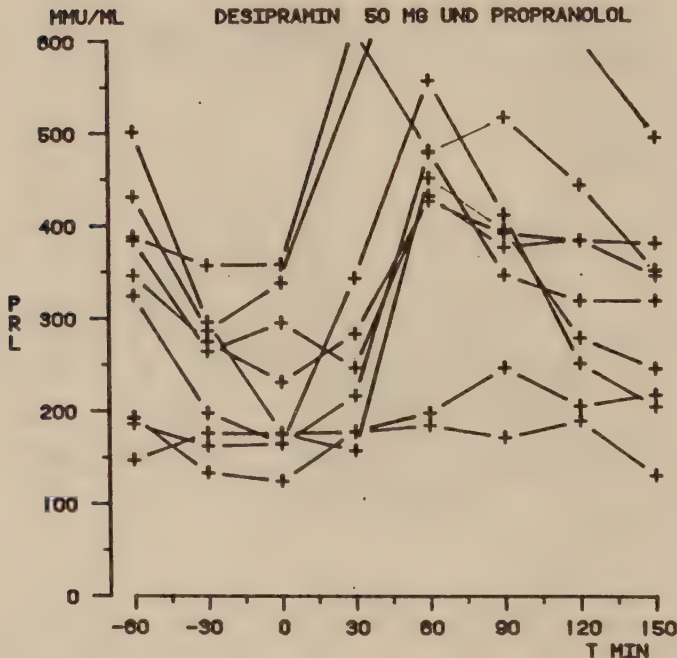


Abb.(9): Graphische Darstellung der Prolaktinkonzentration bei Gabe von 50 mg DMI i.v. und 15 mg Propranolol i.v.

3.2.2 Versuch mit Desipramin und Methysergid

3.2.2.1 Desipramin 50 mg und Methysergid

Im Zeitintervall $t = -60$ min. bis $t = 0$ min. fallen bei allen Versuchspersonen die PRL-Spiegel im Mittel um $104 \mu\text{U/ml}$ oder ca. 42 %. Die PRL-Konzentration ist bei allen Versuchspersonen zum Zeitpunkt $t = 60$ min. bzw. $t = 90$ min. am höchsten. Im Mittel erreicht der PRL-Spiegel einen Wert von $220 \mu\text{U/ml}$. Einzelwerte aus Tabelle (A.10).

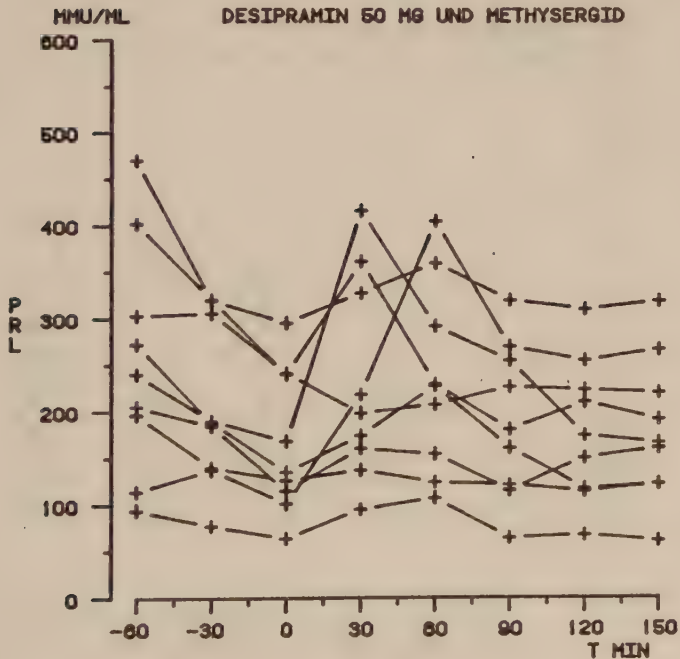


Abb.(10): Graphische Darstellung der Prolaktinsekretion bei Gabe von 50 mg DMI i.v. und 12 mg Methysergid p.o.

4. Statistischer Mittelwertvergleich der einzelnen Applikationen

4.1 Wachstumshormonsekretion

4.1.1 Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Propranolol

Hierbei werden die Einzelwerte (in ng/ml/min) für die Flächen aus den Tabellen (A.1), (A.2), (A.3), und (A.4) im Anhang verwendet. Die Prüfung auf Unterschied der vier Mittelwerte erfolgt auf dem 5%-Niveau.

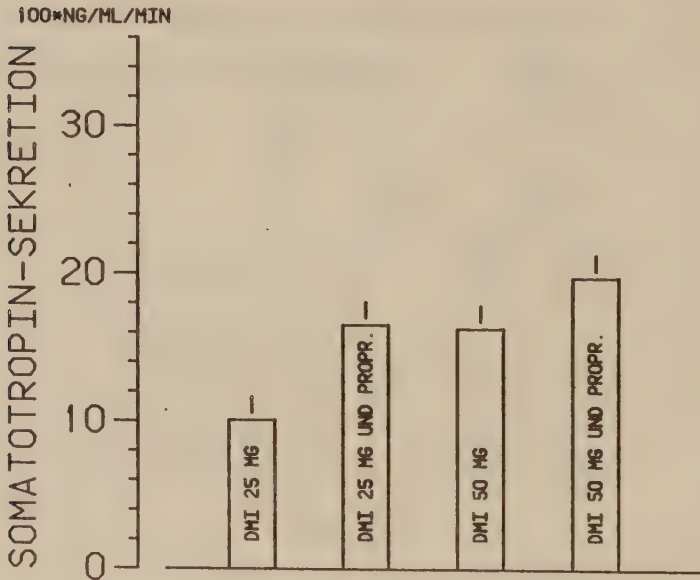


Abb.(11): Graphische Darstellung der Mittelwerte der Flächen für die Applikationen DMI 25mg, DMI 25mg mit Propranolol, DMI 50mg und DMI 50mg mit Propranolol.

Für die Mittelwerte erhält man :

DMI 25mg	DMI 25mg u. PRO	DMI 50mg	DMI 50mg u. PRO	Fehler
1007.24	1652.94	1629.61	1972.39	154

Aus der Varianzanalyse berechnet sich der F-Wert für den Mittelwertvergleich der Flächen zu:

$$F = 7.1 \quad 3.29 = F(3,15;5\%).$$

Es besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Mittelwerten. Im weiteren erfolgt der paarweise Vergleich zwischen DMI 25 mg mit DMI 50 mg, DMI 25 mg mit DMI 25 mg und Propranolol und DMI 50 mg mit DMI 50 mg und Propranolol. Zusätzlich wird deskriptiv der zeitliche Verlauf mit Hilfe des t-Tests analysiert.

4.1.1.1 Desipramin 25 mg mit Desipramin 50 mg

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.1) und (A.3) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 25mg	DMI 50mg	Fehler	S
-60	0.86	0.94	0.21	
-30	1.56	1.42	0.17	
0	1.55	0.94	0.26	
15	1.46	4.51	1.18	
30	7.36	14.64	2.18	*
45	13.85	22.98	2.16	*
60	13.54	19.77	1.87	*
75	11.64	17.77	1.86	*
90	9.04	14.72	1.81	*
105	7.43	9.94	1.51	
120	5.29	8.56	1.32	
150	3.50	5.77	1.06	
Fläche	1007	1629	154	*

Tabelle (1): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 25 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. in ng/ml. Die Fläche ist in min*ng/ml angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Die Unterschiede zwischen den Mittelwerten sowohl in der Gesamtwirkung als auch zu den Zeitpunkten $t = 30, 45, 60, 75, 90$ min. sind statistisch gesichert.

Die STH-Ausschüttung nach 50 mg DMI i.v. ist höher als nach 25 mg DMI i.v.

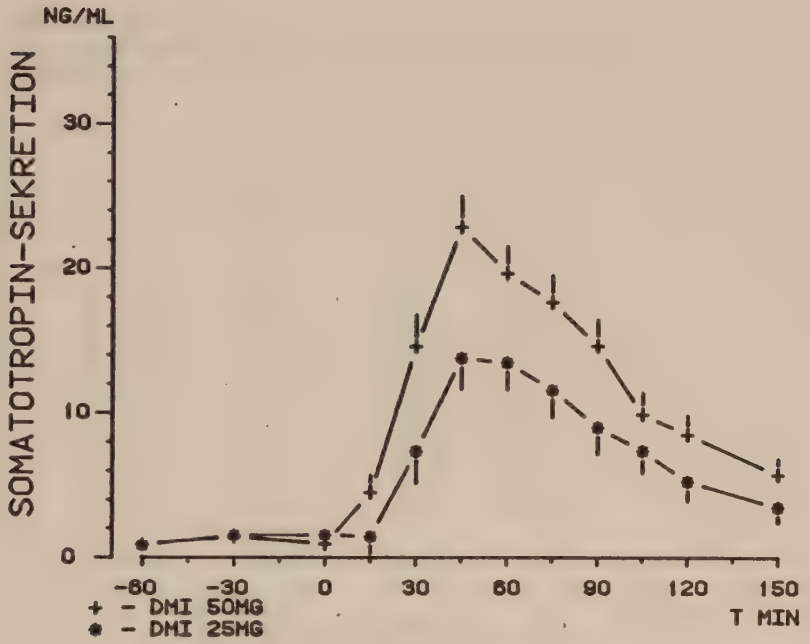


Abb.(12): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 25 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. für STH (Werte aus Tab. (1)).

4.1.1.2 Desipramin 25 mg mit Desipramin 25 mg mit Propranolol

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.1) und (A.2) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 25mg	DMI 25mg u. PRO	Fehler	S
-60	0.86	1.12	0.21	
-30	1.56	1.83	0.17	
0	1.55	1.47	0.26	
15	1.46	2.58	1.18	
30	7.36	12.75	2.18	
45	13.85	21.56	2.16	*
60	13.54	20.83	1.87	*
75	11.64	17.95	1.86	*
90	9.04	15.63	1.81	*
105	7.43	11.98	1.51	
120	5.29	10.33	1.32	
150	3.50	6.40	1.06	
Fläche	1007	1629	154	*

Tabelle (2): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 25 mg DMI i.v. und 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. in ng/ml. Die Fläche ist in min*ng/ml angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Die Unterschiede zwischen den zeitlichen Mittelwerten zu den Zeitpunkten $t = 45, 60$ und 75 min. und in der Gesamtwirkung sind statistisch gesichert. Die Applikation von 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. führt zu höheren STH-Serumspiegeln als bei 25 mg DMI i.v. allein.

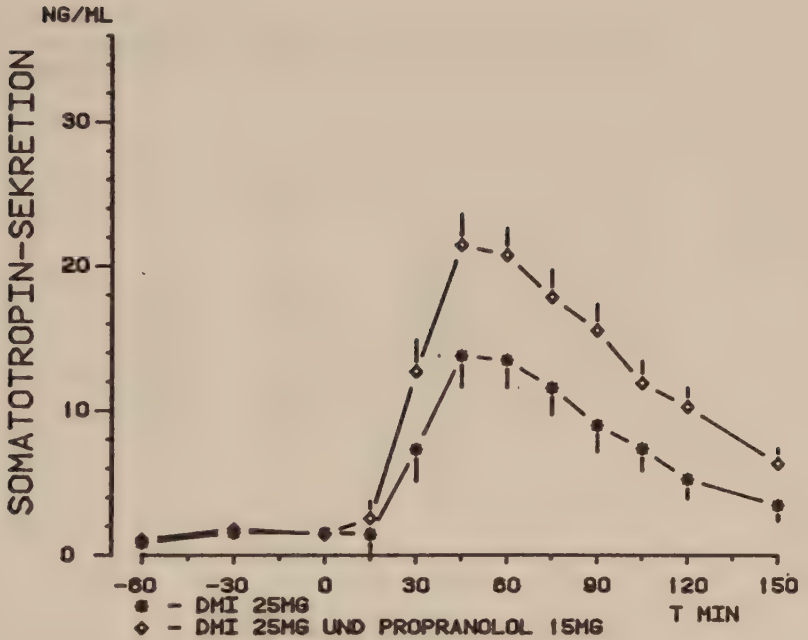


Abb.(13): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 25 mg DMI i.v. und 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. für STH (Werte aus Tab. (2)).

4.1.1.3 Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Propranolol

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.3) und (A.4) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 50mg	DMI 50mg u. PRO	Fehler	S
-60	0.94	1.21	0.21	
-30	1.42	1.38	0.17	
0	0.94	1.89	0.26	
15	4.51	6.16	1.18	
30	14.64	18.33	2.18	
45	22.98	24.88	2.16	
60	19.77	26.85	1.87	*
75	17.77	21.36	1.86	
90	14.72	17.58	1.81	
105	9.94	12.19	1.51	
120	8.56	7.36	1.32	
150	5.77	4.71	1.06	
Fläche	1629	1972	154	

Tabelle (3): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 50 mg DMI i.v. und 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. in ng/ml. Die Fläche ist in min*ng/ml angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Unterschiede in den Mittelwerten der verschiedenen Zeitpunkte, Ausnahme $t = 60$ min., und in der Gesamtwirkung lassen sich nicht nachweisen.

Ein Effekt von 15 mg Propranolol i.v. auf die STH-Sekretion bei Applikation von 50 mg DMI i.v. ist nicht nachweisbar.

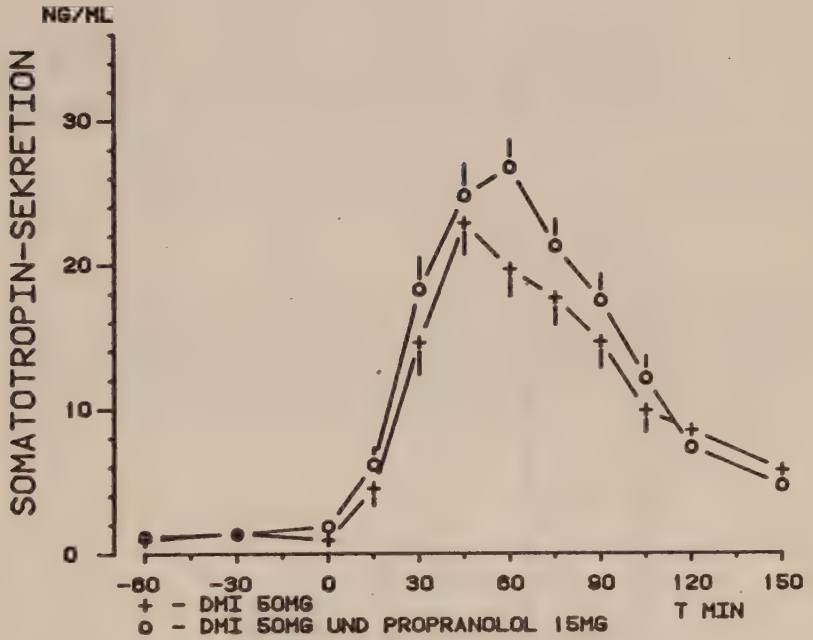


Abb.(14): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. für STH (Werte aus Tab. (3)).

4.1.2 Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Methysergid

Hierbei werden die Einzelwerte (in ng/ml/min) für die Flächen aus den Tabellen (A.2), (A.3), (A.4) und (A.5) im Anhang verwendet. Die Prüfung auf Unterschied der vier Mittelwerte erfolgt auf dem 5%-Niveau.

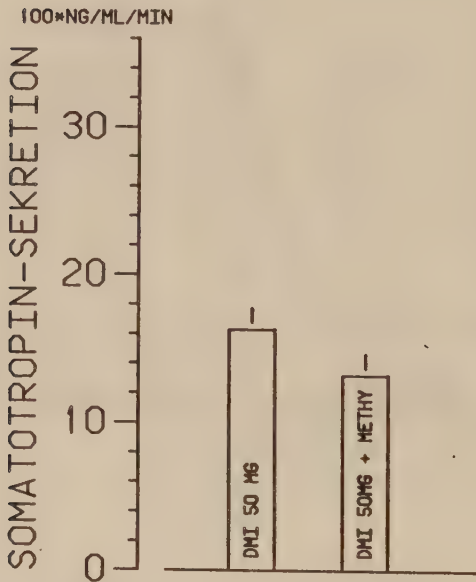


Abb.(15): Graphische Darstellung der Mittelwerte der Flächen für die Applikationen DMI 50mg und DMI 50mg mit Methysergid.

Für die Mittelwerte erhält man :

DMI 50mg	DMI 50mg u. MET	DMI 50mg u. PRO	DMI 25mg u. PRO	Fehler
1587	1319	1982	1716	143

Aus der Varianzanalyse berechnet sich der F-Wert für den Mittelwertvergleich der Flächen zu

$$F = 4.17 \quad 3.29 = F(3,15;5\%).$$

Es besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Mittelwerten. Im weiteren erfolgt ein paarweiser Vergleich dieser Flächenmittelwerte für die Applikationen DMI 50mg und DMI 50mg mit Methysergid. Zusätzlich wird zu jedem Zeitpunkt deskriptiv mit Hilfe des t-Tests ein möglicher Unterschied geprüft.

4.1.2.1 Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Methysergid

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.3) und (A.5) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 50mg	DMI 50mg u. MET	Fehler	S
-60	0.94	1.60	0.26	
-30	1.42	3.87	1.04	
0	0.94	3.64	0.91	
15	4.51	5.44	1.45	
30	14.64	11.59	2.41	
45	22.98	17.95	2.23	
60	19.77	15.72	2.17	
75	17.77	13.57	1.75	
90	14.72	11.14	1.68	
105	9.94	8.44	1.34	
120	8.56	5.90	1.08	
150	5.77	5.42	0.91	
Fläche	1629	1319	143	

Tabelle (4): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 12 mg Methysergid p.o. in ng/ml. Die Fläche ist in min*ng/ml angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Unterschiede sind weder bei allen zeitlichen Mittelwerten noch bei der Gesamtwirkung nachweisbar. Ein Effekt von Methysergid auf die STH-Ausschüttung läßt sich nicht feststellen.

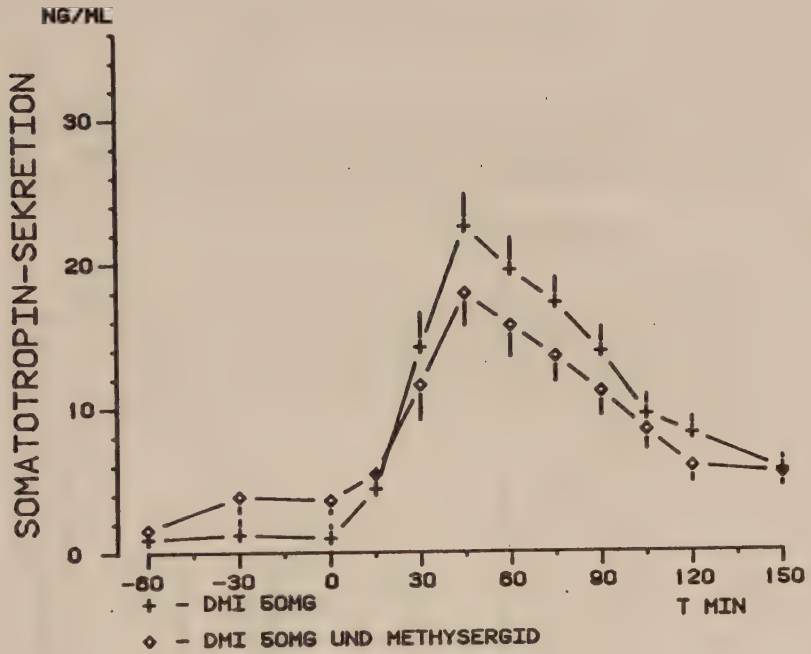


Abb.(16): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 12 mg Methysergid p.o. für STH (Werte aus Tab. (4)).

4.2 Prolaktinsekretion

4.2.1 Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Propranolol

Hierbei werden die Einzelwerte (in $\mu\text{U/ml/min}$) für die Flächen aus den Tabellen (A.6), (A.7), (A.8), und (A.9) im Anhang verwendet. Die Prüfung auf Unterschied der vier Mittelwerte erfolgt auf dem 5%-Niveau.

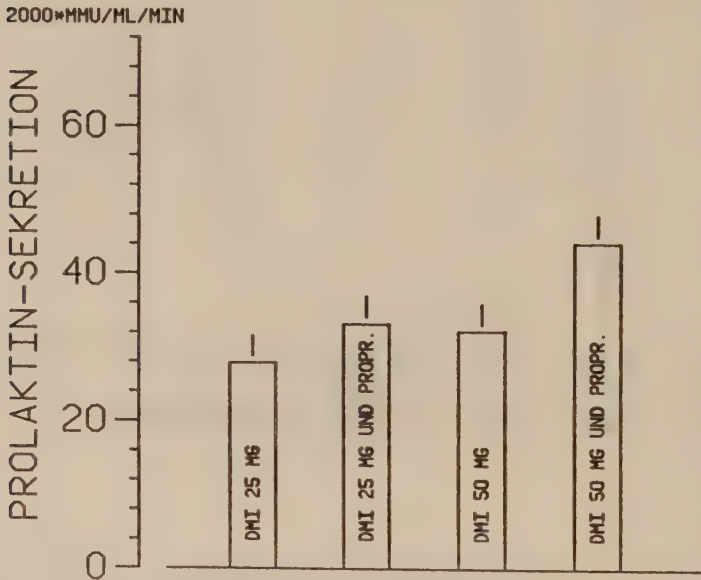


Abb.(17): Graphische Darstellung der Mittelwerte der Flächen für die Applikationen DMI 25mg, DMI 25mg mit Propranolol, DMI 50mg und DMI 50mg mit Propranolol.

Für die Mittelwerte erhält man :

DMI 25mg	DMI 25mg u. PRO	DMI 50mg	DMI 50mg u. PRO	Fehler
27818	33148	32106	27818	3697

Aus der Varianzanalyse berechnet sich der F-Wert für den Mittelwertvergleich der Flächen zu

$$F = 3.30 \quad 3.29 = F(3,15;5\%).$$

Es besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Mittelwerten. Im weiteren erfolgt der paarweise Vergleich zwischen DMI 25 mg mit DMI 50 mg, DMI 25 mg mit DMI 25 mg und Propranolol und DMI 50 mg mit DMI 50 mg und Propranolol. Zusätzlich wird deskriptiv der zeitliche Verlauf mit Hilfe des t-Tests analysiert.

4.2.1.1 Desipramin 25 mg mit Desipramin 50 mg

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.6) und (A.8) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 25mg	DMI 50mg	Fehler	S
-60	285.52	305.98	30.35	
-30	235.22	248.26	15.47	
0	202.63	199.04	16.78	
30	246.80	261.77	43.36	
60	252.30	294.38	40.51	
90	229.18	273.80	31.97	
120	211.43	275.74	28.04	
150	212.10	272.73	27.47	
Fläche	27818	32106	3697	

Tabelle (5): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 25 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. in $\mu\text{U/ml}$. Die Fläche ist in $\text{min} \cdot \mu\text{U/ml}$ angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Es läßt sich ein Unterschied weder bei den zeitlichen Mittelwerten noch bei den Mittelwerten der Gesamtwirkung feststellen.

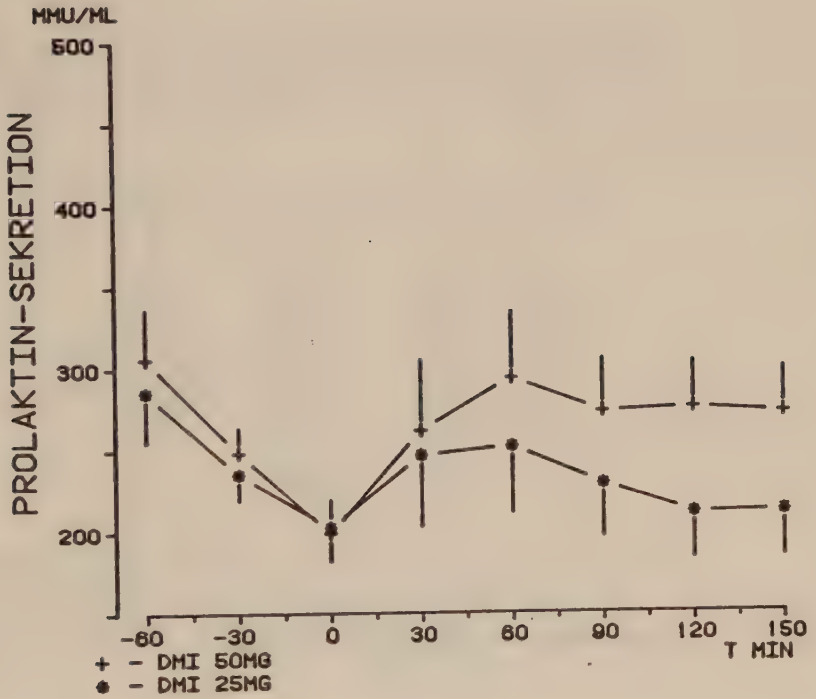


Abb.(18): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 25 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. für PRL (Werte aus Tab. (5)).

4.2.1.2 Desipramin 25 mg mit Desipramin 25 mg mit Propranolol

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.6) und (A.7) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 25mg	DMI 25mg u. PRO	Fehler	S
-60	285.52	366.53	30.35	
-30	235.22	265.07	15.47	
0	202.63	219.88	16.78	
30	246.80	248.49	43.36	
60	252.30	313.90	40.51	
90	229.18	302.55	31.97	
120	211.43	254.80	28.04	
150	212.10	235.63	27.47	
Fläche	27818	33148	3697	

Tabelle (6): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 25 mg DMI i.v. und 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. in $\mu\text{U/ml}$. Die Fläche ist in $\text{min} \cdot \mu\text{U/ml}$ angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Es läßt sich weder ein Unterschied in der Gesamtwirkung noch in den verschiedenen Zeitpunkten nachweisen.

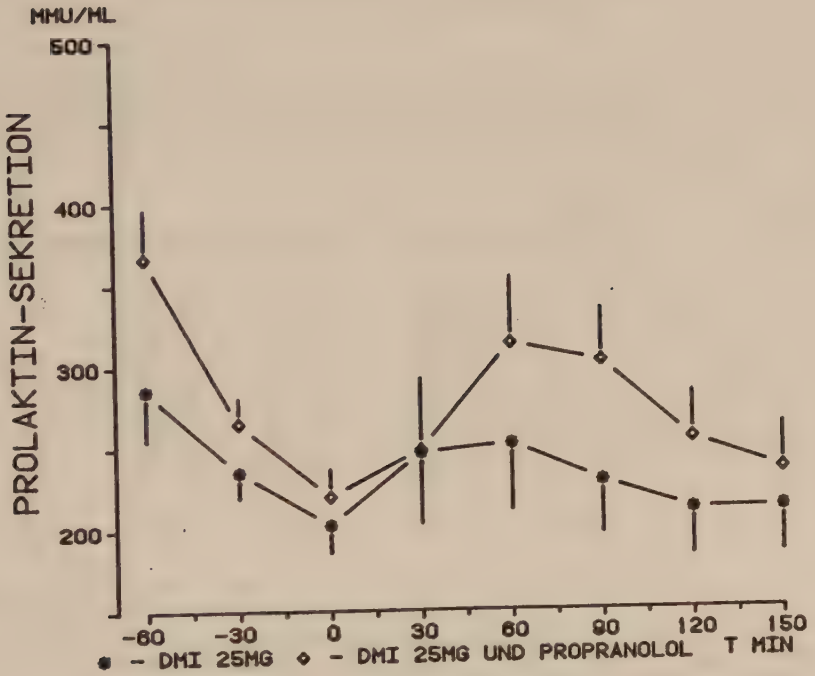


Abb.(19): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 25 mg DMI i.v. und 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. für PRL (Werte aus Tab. (6)).

4.2.1.3 Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Propranolol

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.8) und (A.9) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 50mg	DMI 50mg u. PRO	Fehler	S
-60	305.98	295.42	30.35	
-30	248.26	209.57	15.47	
0	199.04	216.79	16.78	
30	261.77	325.60	43.36	
60	294.38	470.76	40.51	*
90	273.80	391.24	31.97	*
120	275.74	338.81	28.04	
150	272.73	293.20	27.47	
Fläche	32106	44038	3697	*

Tabelle (7): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. in $\mu\text{U/ml}$. Die Fläche ist in $\text{min} \cdot \mu\text{U/ml}$ angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Sowohl in den beiden Zeitpunkten $t = 60 \text{ min}$ als und $t = 90 \text{ min}$, als auch in der Gesamtwirkung sind die Unterschiede statistisch gesichert. Die Applikation von 15 mg Propranolol steigert die mit 50 mg DMI induzierte PRL-Sekretion.

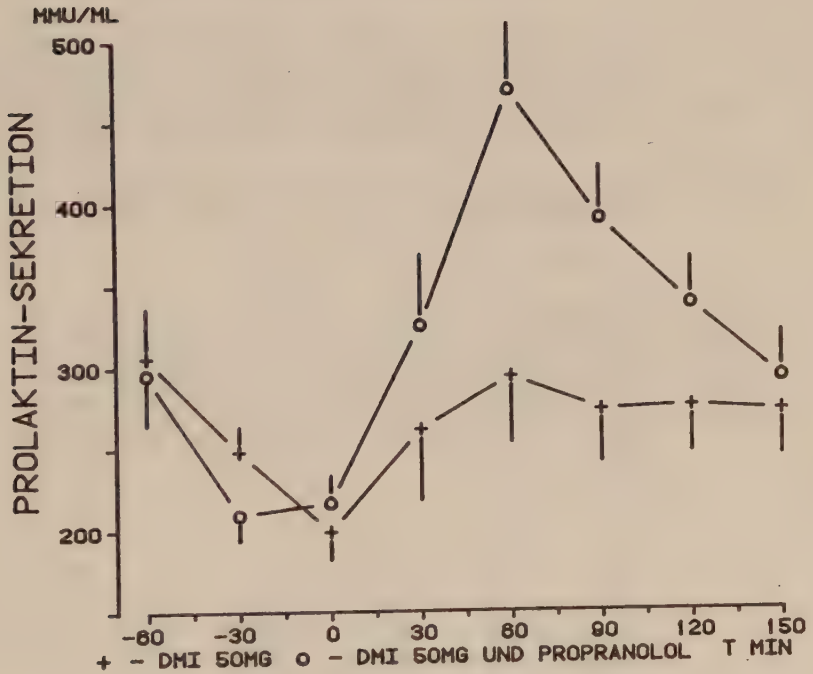


Abb.(20): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. für PRL (Werte aus Tab. (7)).

4.2.2 Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Methysergid

Hierbei werden die Einzelwerte (in $\mu\text{U/ml/min}$) für die Flächen aus den Tabellen (A.7), (A.8), (A.9), und (A.10) im Anhang verwendet. Die Prüfung auf Unterschied der vier Mittelwerte erfolgt auf dem 5%-Niveau.

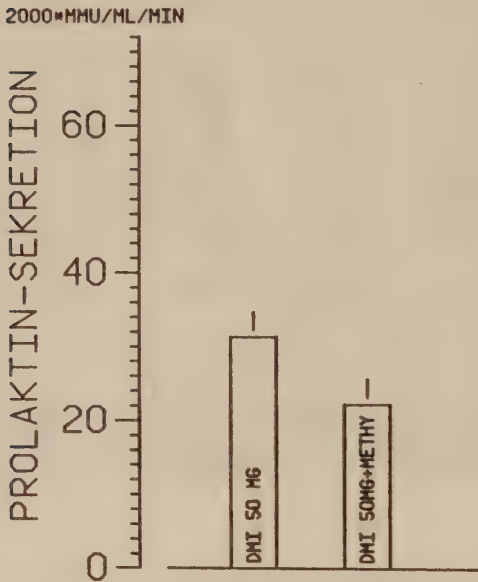


Abb.(21): Graphische Darstellung der Mittelwerte der Flächen für die Applikationen DMI 50mg und DMI 50mg mit Methysergid.

Für die Mittelwerte erhält man :

DMI 50mg	DMI 50mg u. MET	DMI 50mg u. PRO	DMI 25mg u. PRO	Fehler
31318	22209	44826	33505	3399

Aus der Varianzanalyse berechnet sich der F-Wert für den Mittelwertvergleich der Flächen zu

$$F = 7.64 \quad 3.29 = F(3,15;5\%).$$

Es besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Mittelwerten. Im weiteren erfolgt ein paarweiser Vergleich dieser Flächenmittelwerte für die Applikationen DMI 50mg und DMI 50mg mit Methysergid. Zusätzlich wird zu jedem Zeitpunkt deskriptiv mit Hilfe des t-Tests ein möglicher Unterschied geprüft.

4.2.2.1 Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Methysergid

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.8) und (A.10) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird einseitig auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 50mg	DMI 50mg u. MET	Fehler	S
-60	305.98	246.65	30.10	
-30	248.26	184.48	16.11	*
0	199.04	142.75	16.34	*
30	261.77	222.35	42.85	
60	294.38	219.61	38.93	
90	273.80	176.15	29.21	*
120	275.74	161.26	26.57	*
150	272.73	160.48	28.10	*
Fläche	32106	22209	3399	*

Tabelle (8): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 12 mg Methysergid p.o. in $\mu\text{U/ml}$. Die Fläche ist in $\text{min} \cdot \mu\text{U/ml}$ angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Schon vor Gabe von DMI unterscheiden sich beide Medikationen in den Zeitpunkten $t = -30 \text{ min.}$ und $t = 0 \text{ min.}$ Die Prämedikation mit Methysergid senkt statistisch gesichert die basale PRL-Sekretion. Der Unterschied bleibt auch bei DMI Applikation bestehen.

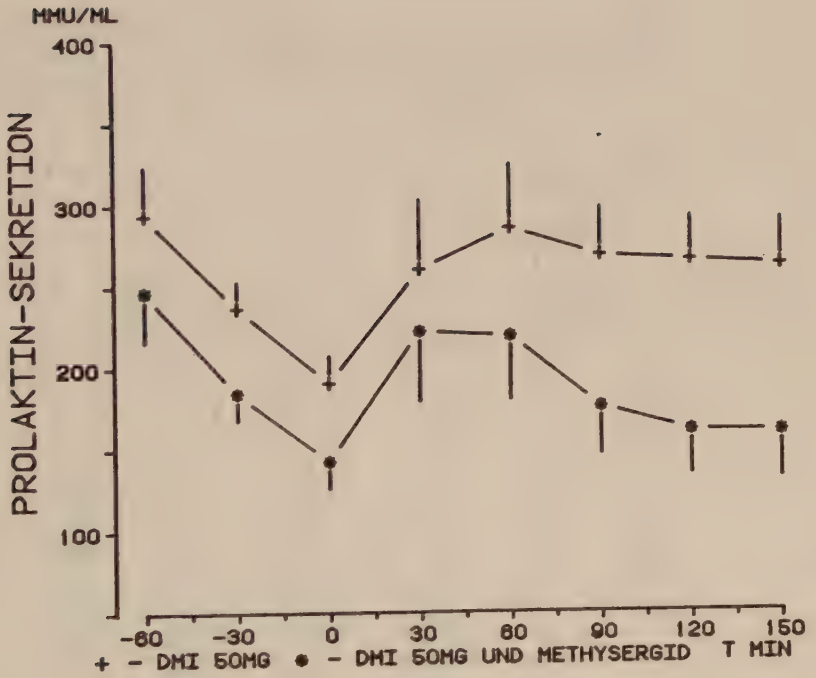


Abb.(22): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 12 mg Methysergid p.o. für PRL (Werte aus Tab. (8)).

4.3 Herzfrequenz

4.3.1 Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Propranolol

Hierbei werden die Einzelwerte (in $l \cdot \text{min}/\text{min}$) für die Flächen aus den Tabellen (A.16), (A.17), (A.18), und (A.19) im Anhang verwendet. Die Prüfung auf Unterschied der vier Mittelwerte erfolgt auf dem 5%-Niveau.

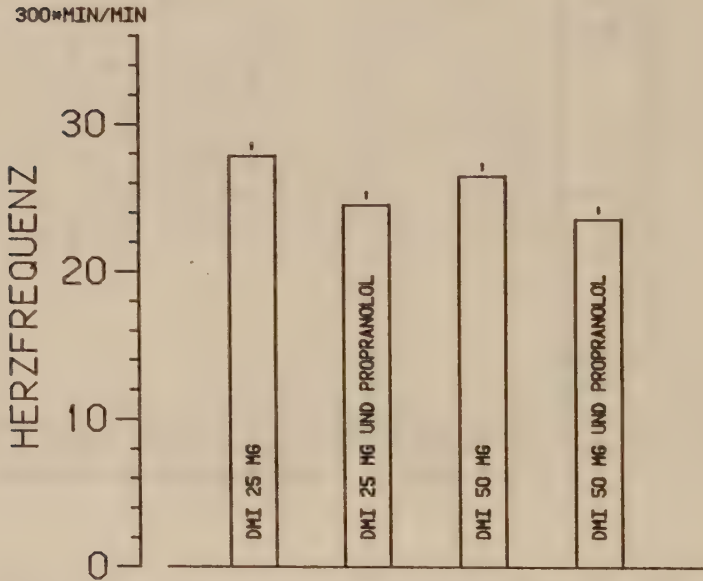


Abb.(23): Graphische Darstellung der Mittelwerte der Flächen für die Applikationen DMI 25mg, DMI 25mg mit Propranolol, DMI 50mg und DMI 50mg mit Propranolol.

Für die Mittelwerte erhält man :

DMI 25mg	DMI 25mg u. PRO	DMI 50mg	DMI 50mg u. PRO	Fehler
7919	7343	8347	7039	261

Aus der Varianzanalyse berechnet sich der F-Wert für den Mittelwertvergleich der Flächen zu

$$F = 4.8 \quad 3.29 = F(3,15;5\%).$$

Es besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Mittelwerten. Im weiteren erfolgt ein paarweiser Vergleich dieser Flächen- und zeitlichen Mittelwerte.

4.3.1.1 Desipramin 25 mg mit Desipramin 50 mg

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.16) und (A.18) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 25mg	DMI 50mg	Fehler	S
-60	64.41	66.30	1.90	
-30	60.47	61.59	1.74	
0	61.94	62.30	1.76	
15	63.62	70.07	2.37	
30	65.25	72.39	2.17	*
45	66.09	72.19	2.85	
60	66.82	70.49	2.33	
75	67.16	68.44	2.31	
90	67.52	68.06	2.33	
105	66.96	68.59	2.85	
120	68.32	67.18	2.64	
150	68.68	69.12	2.68	
Fläche	7919	8347	261	

Tabelle (9): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 25 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. in 1/min. Die Fläche ist in min^2/min angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Im Zeitpunkt $t = 30 \text{ min.}$ unterscheiden sich beide Mittelwerte statistisch gesichert voneinander. in allen anderen Zeitpunkten und in der Gesamtwirkung ist ein Unterschied nicht feststellbar.

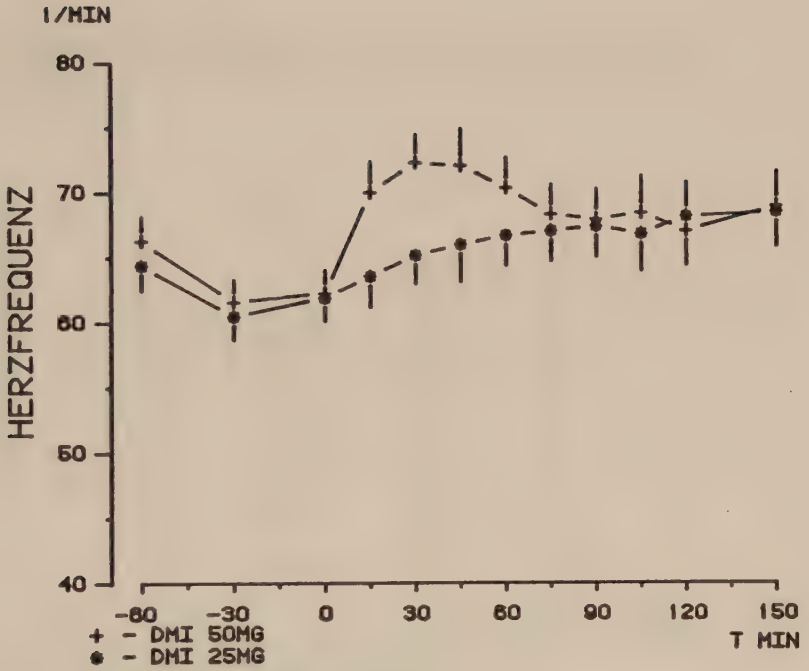


Abb.(24): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 25 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. für die Herzfrequenz (Werte aus Tab. (9)).

4.3.1.2 Desipramin 25 mg mit Desipramin 25 mg mit Propranolol

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.16) und (A.17) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 25mg	DMI 25mg u. PRO	Fehler	S
-60	64.41	67.75	1.90	
-30	60.47	65.14	1.74	
0	61.94	55.88	1.76	*
15	63.62	60.50	2.37	
30	65.25	60.59	2.17	
45	66.09	61.70	2.85	
60	66.82	59.67	2.33	*
75	67.16	60.55	2.31	
90	67.52	60.91	2.33	
105	66.96	63.52	2.85	
120	68.32	61.95	2.64	
150	68.68	62.75	2.68	
Fläche	7919	7343	261	

Tabelle (10): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 25 mg DMI i.v. und 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. in 1/min.. Die Fläche ist in min^2/min . angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Die Unterschiede zwischen den zeitlichen Mittelwerten zu den Zeitpunkten $t = 0$ und 60 min. sind statistisch gesichert.

Die Behandlung mit Propranolol führt zu einer signifikanten Senkung der Herzfrequenz vor Gabe von DMI. Sie beträgt ca. 15 % vom Ausgangswert zum Zeitpunkt $t = -30$ min.

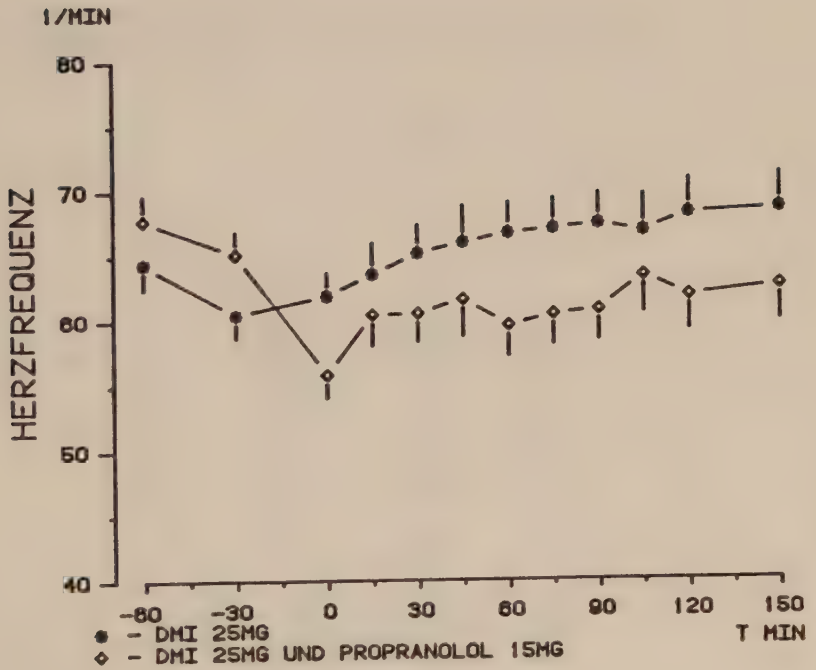


Abb.(25): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 25 mg DMI i.v. und 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. für die Herzfrequenz (Werte aus Tab. (10)).

4.3.1.3 Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mg mit Propranolol

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.18) und (A.19) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 50mg	DMI 50mg u. PRO	Fehler	S
-60	66.30	68.65	1.90	
-30	61.59	63.47	1.74	
0	62.30	52.88	1.76	*
15	70.07	56.70	2.37	*
30	72.39	65.25	2.17	*
45	72.19	59.58	2.85	*
60	70.49	58.81	2.33	*
75	68.44	59.08	2.31	*
90	68.06	59.63	2.33	*
105	68.59	60.26	2.85	
120	67.18	61.43	2.64	
150	69.12	62.12	2.68	
Fläche	8347	7039	261	*

Tabelle(11): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 50 mg DMI i.v. und 25 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. in 1/min. Die Fläche ist in $\text{min} \cdot \text{l/min}$ angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Zum Zeitpunkt $t = -30$ min vor Gabe von Propranolol ist ein Unterschied nicht nachweisbar. Im Zeitpunkt $t = 0$ min. vor Gabe von DMI besteht ein statistisch gesicherter Unterschied in der Herzfrequenz. Die maximale Wirkung von Propranolol ist eingetreten. Die Herzfrequenz ist um ca. 15 % gesenkt.

Vom Zeitpunkt $t = 0$ min bis zum Zeitpunkt $t = 90$ min. bleibt dieser Unterschied statistisch gesichert bestehen. Propranolol hemmt den durch DMI erzeugten Herzfrequenzanstieg.

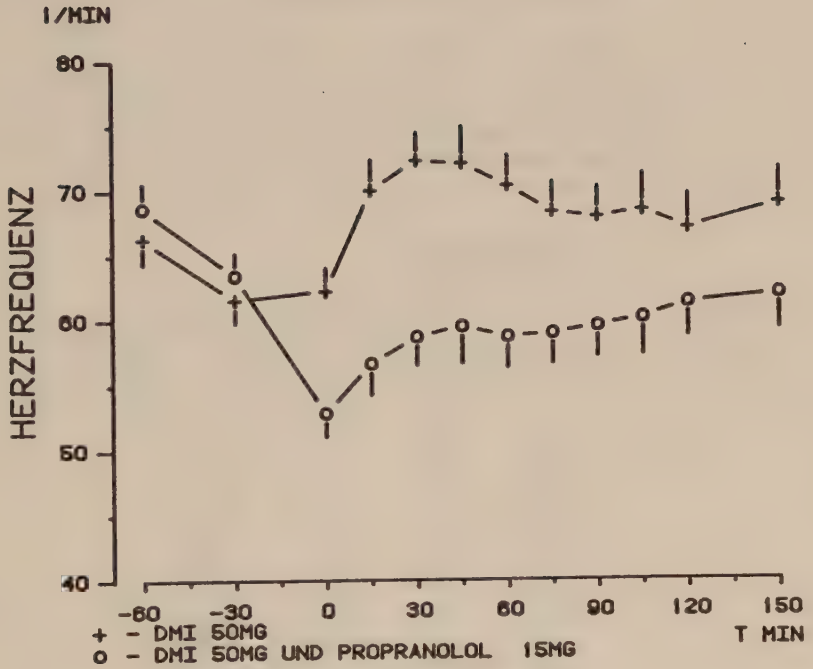


Abb.(26): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 15 mg Propranolol i.v. für die Herzfrequenz (Werte aus Tab. (11)).

4.3.2 Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Methysergid

Hierbei werden die Einzelwerte (in 1°min/min) für die Flächen aus den Tabellen (A.17), (A.18), (A.19) und (A.20) im Anhang verwendet. Die Prüfung auf Unterschied der vier Mittelwerte erfolgt auf dem 5%-Niveau.

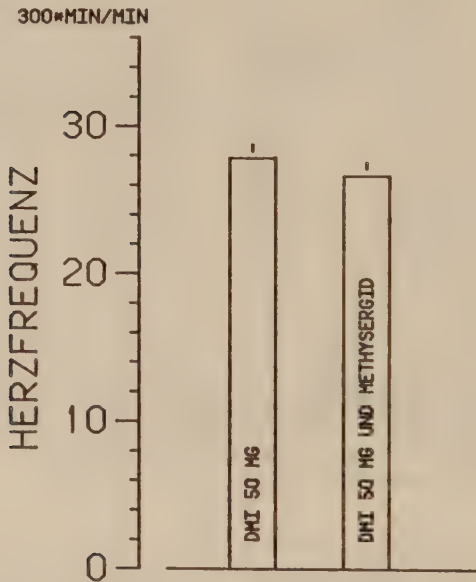


Abb.(27): Graphische Darstellung der Mittelwerte der Flächen für die Applikationen DMI 50mg und DMI 25mg mit Methysergid.

Für die Mittelwerte erhält man :

DMI 50mg	DMI 50mg u. MET	DMI 50mg u. PRO	DMI 25mg u. PRO	Fehler
8371	7979	7033	7326	273

Aus der Varianzanalyse berechnet sich der F-Wert für den Mittelwertvergleich der Flächen zu

$$F = 4.82 \quad 3.29 = F(3,15;5\%).$$

Es besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Mittelwerten. Im weiteren erfolgt ein paarweiser Vergleich dieser Flächen- und zeitlichen Mittelwerte für die Applikationen DMI 50mg und DMI 50mg mit Methysergid.

4.3.2.1 Desipramin 50 mg mit Desipramin 50 mit Methysergid

In diesem Vergleich wurden die Einzelwerte aus den Tabellen (A.18) und (A.20) im Anhang verwendet. Der Mittelwertvergleich wird auf dem 5%-Niveau durchgeführt.

T min	DMI 50mg	DMI 50mg u. MET	Fehler	S
-60	66.45	61.56	2.39	
-30	62.71	58.72	2.12	
0	62.83	59.76	2.08	
15	70.17	64.80	2.32	
30	72.07	65.38	2.09	*
45	71.59	66.72	2.99	
60	71.05	66.34	2.60	
75	68.76	68.35	2.44	
90	68.78	69.38	2.81	
105	69.01	66.73	2.77	
120	67.43	68.76	2.67	
150	69.51	69.28	2.68	
Fläche	8371	7979	386	

Tabelle (12): Mittelwerte mit Fehler für die Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 12 mg Methysergid p.o. in 1/min. Die Fläche ist in $\text{min} \cdot \text{l/min}$. angegeben. Ein signifikanter Unterschied ist mit * gekennzeichnet.

Im Zeitpunkt $t = 30$ min. unterscheiden sich beide Mittelwerte statistisch gesichert voneinander. In allen anderen Zeitpunkten und in der Gesamtwirkung ist ein Unterschied nicht feststellbar. Methysergid ändert im wesentlichen die Herzfrequenz nach Gabe von DMI nicht.

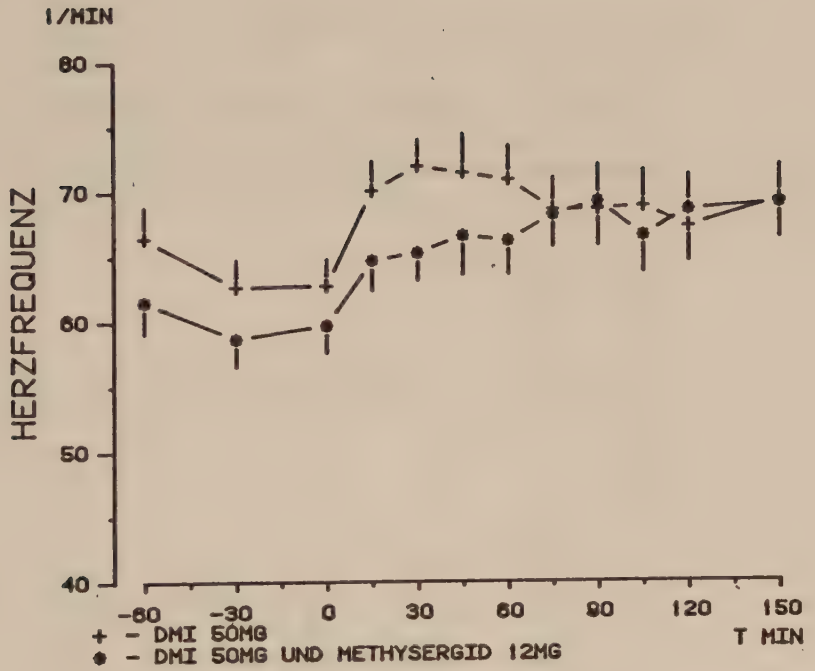


Abb.(28): Graphische Darstellung des Vergleiches der Applikationen 50 mg DMI i.v. und 50 mg DMI i.v. mit 12 mg Methysergid p.o. für die Herzfrequenz (Werte aus Tab. (12)).

4.4 Systemischer Blutdruck

4.4.1 Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Propranolol

Hierbei werden die Einzelwerte (in mmHg*min) für die Flächen aus den Tabellen (A.11), (A.12), (A.13), und (A.14) im Anhang verwendet. Die Prüfung auf Unterschied der vier Mittelwerte erfolgt auf dem 5%-Niveau.

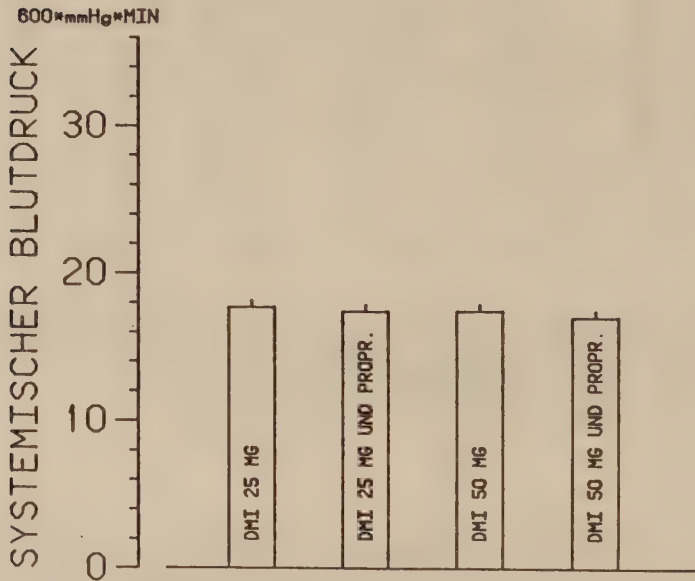


Abb.(29): Graphische Darstellung der Mittelwerte der Flächen für die Applikationen DMI 25mg, DMI 25mg mit Propranolol, DMI 50mg und DMI 50mg mit Propranolol.

Für die Mittelwerte erhält man :

DMI 25mg	DMI 25mg u. PRO	DMI 50mg	DMI 50mg u. PRO	Fehler
10618	10443	10462	10180	273

Aus der Varianzanalyse berechnet sich der F-Wert für den Mittelwertvergleich der Flächen zu

$$F = 0.55 \quad 3.29 = F(3,15;5\%).$$

Es besteht kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Mittelwerten.

4.4.2 Vergleich der Mittelwerte für die Versuche mit Desipramin und Methysergid

Hierbei werden die Einzelwerte (in mmHg*min) für die Flächen aus den Tabellen (A.12), (A.13), (A.14) und (A.15) im Anhang verwendet. Die Prüfung auf Unterschied der vier Mittelwerte erfolgt auf dem 5%-Niveau.

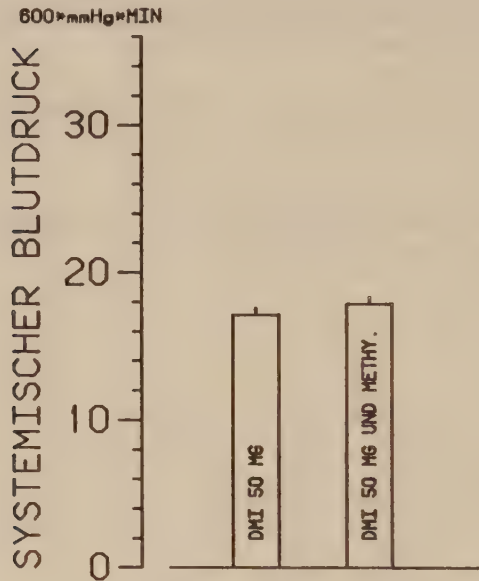


Abb.(30): Graphische Darstellung der Mittelwerte der Flächen für die Applikationen DMI 50mg und DMI 50mg mit Methysergid.

Für die Mittelwerte erhält man :

DMI 50mg	DMI 50mg u. MET	DMI 50mg u. PRO	DMI 25mg u. PRO	Fehler
10479	10706	10271	10343	287

Aus der Varianzanalyse berechnet sich der F-Wert für den Mittelwertvergleich der Flächen zu

$$F = 0.55 \quad 3.29 = F(3,15;5\%).$$

Es besteht kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den Mittelwerten.

4.5 Blutzucker

In Abb.(31) sind die relativen Blutzuckerspiegel der fünf Applikationen über die Zeit aufgetragen. Sie beziehen sich auf den Beginn der Versuche zum Zeitpunkt $t = -60$ min. Die Mittelwerte sind aus den Einzelwerten aus den Tabellen (A.21), (A.22), (A.23) und (A.24) berechnet.

Aus der Analyse dieser Werte zeigt sich, daß ein statistisch signifikanter Unterschied in den Blutzuckerwerten nicht besteht. Keine einzige Versuchsperson hat einem Blutzuckerspiegel unter 60 mg/dl.

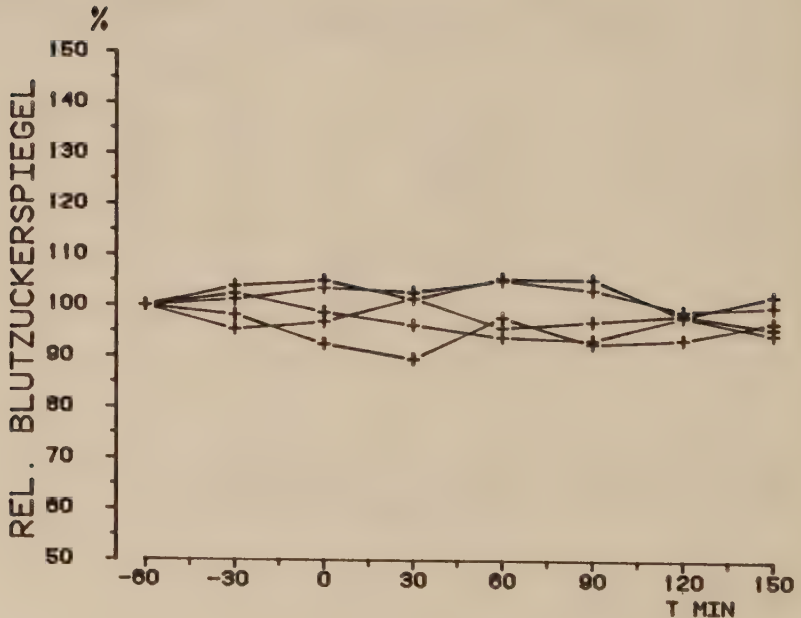


Abb.(31): Graphische Darstellung der Mittelwerte der relativen Blutzuckerspiegel bei allen fünf Applikationen. Die Werte sind auf den Ausgangswert zur Zeit $t = -60$ min. bezogen.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse

5.1 Wachstumshormon

5.1.1 DMI 25 mg / DMI 25 mg und Propranolol

Die deskriptive Darstellung der zeitlichen Wachstumshormonserumspiegel zeigt, daß bei allen bis auf eine Versuchsperson (5,77 ng/ml) basale STH-Spiegel < 5 ng/ml gemessen wurden. Die Gabe von 10 mg Propranolol i.v. verändert diese basale Sekretion nicht. Nach Gabe von 25 mg DMI mit Propranolol zeigt sich eine höhere mittlere STH-Konzentration als bei 25 DMI allein. Dieser Effekt ist auch bei dem Vergleich der mittleren Flächen nachweisbar. Er ist statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau.

5.1.2 DMI 50 mg / DMI 50 mg und Propranolol

Zum Zeitpunkt der DMI-Gabe zeigen alle Versuchspersonen eine STH-Konzentration < 5 ng/ml. Nach Gabe von DMI mit Propranolol wird das Maximum der STH-Konzentration bei $t = 60$ min., bei alleiniger DMI-Gabe nach 45 min. erreicht. Ein statistisch gesicherter Unterschied findet sich weder im zeitlichen Verlauf noch in den Flächenmittelwerten.

5.1.3 DMI 50 mg / DMI 50 mg und Methysergid

In der mit Methysergid p.o. vorbehandelten Gruppe zeigen alle Versuchspersonen basale STH-Spiegel von < 5 ng/ml. Statistisch läßt sich ein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen weder in den zeitlichen Mittelwerten noch in den Flächenmittelwerten nachweisen.

5.2 Prolaktin

5.2.1 DMI 25 mg / DMI 25 mg und Propranolol

Wie aus den Einzelkurven ersichtlich fallen die Prolaktinspiegel vom Zeitpunkt $t = -60$ min. bis $t = 0$ min. Die Gabe von Propranolol bei $t = -30$ min. ändert dabei

nichts. Nach Gabe von 25 mg DMI steigt bei allen Versuchspersonen der Prolaktinspiegel an. Ein statistisch gesicherter Unterschied läßt sich zwischen den zugehörigen Flächenmittelwerten und zwischen den zeitlichen Mittelwerten bei der Behandlung nicht nachweisen.

5.2.2 DMI 50 mg / DMI 50 mg und Propranolol

Auch hier führt die Gabe von Propranolol allein nicht zu einer Änderung des Prolaktinspiegels. Jedoch zeigen sowohl die zeitlichen Mittelwerte als auch die zugehörigen Flächenmittelwerte einen gesicherten Unterschied auf dem 5 %-Niveau.

5.2.3 DMI 50 mg / DMI 50 mg und Methysergid

Die mit Methysergid vorbehandelte Gruppe weist eine deutlich niedrigere Prolaktinstimulation sowohl in den zeitlichen Mittelwerten als auch in den Flächenmittelwerten gegenüber der mit DMI allein behandelten auf. Dieser Unterschied ist auf dem 5 %-Niveau gesichert.

5.3 Herzfrequenz und systemischer Blutdruck

In allen Untersuchungen stieg der systemische Blutdruck mit und ohne Rezeptorenblockergabe nach Infusion von DMI. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungen waren geringer als 5 % und statistisch nicht gesichert. Die Herzfrequenz jedoch fiel bei der Gabe von Propranolol innerhalb von 20 min. um 15 % gegenüber einer mittleren Frequenz von 60/min. Dieser Unterschied ist auf dem 5%-Niveau für die Zeitpunkte $t = 0$, 45 und 60 min. gesichert.

5.4 Blutzucker

In allen Untersuchungen mit DMI und den Rezeptorenblockern blieben die Glukoseserumspiegel im Normalbereich und wurden durch die intravenöse bzw. orale Gabe der Substanzen nicht beeinflußt.

6. Nebenwirkungen

Insgesamt wurden nur minimale Nebenwirkungen bei der Medikation festgestellt.

6.1 Applikation von Desipramin

Ca. 1 Stunde nach Gabe von 50 mg DMI berichteten drei Versuchspersonen über Mundtrockenheit.

Eine Versuchsperson klagte spontan ca. 1,5 Stunden nach Applikation von 50 mg DMI über Konvergenzstörungen beim Lesen.

Keine Versuchsperson hatte Kreislaufstörungen.

6.2 Applikation von Desipramin und Propranolol

Zwei Versuchspersonen fühlten sich nach Propranololgabe erfrischt.

6.3 Applikation von Desipramin und Methysergid

Eine Versuchsperson hatte in der Nacht vor dem Experiment Schlafstörungen.

Eine Versuchsperson berichtete von Lichtscheu am 2. Tag der Einnahme. Zum Versuchstag ist dieses Symptom nicht mehr aufgetreten.

7. Diskussion

Die Diskussion der Ergebnisse gliedert sich in fünf Abschnitte. Dabei wird die durch DMI induzierte STH- und Prolaktinsekretion nach Gabe von Propranolol bzw. Methysergid anhand des pharmakologischen Profils von DMI (der noradrenergen, serotoninerger und dopaminerger Wiederaufnahmehemmung) diskutiert. Vorher wird jedoch die Frage geklärt, ob eine adäquate Dosierung aller applizierten Substanzen erfolgt ist und ob der STH- und Prolaktinspiegelverlauf eine direkte, spezifische Folge dieser Applikationen ist.

7.1 Zur Frage der Beteiligung von Stress in dieser Untersuchung bei der Stimulation von Prolaktin und Wachstumshormon durch Desipramin

Die Prämedikation mit Propranolol oder Methysergid führte zu den gleichen Nebenwirkungen wie die Gabe von Desipramin allein. Von daher sind die Nebenwirkungen als Ursache der veränderten Hormonsekretion bei Gabe der Rezeptorenblocker gegenüber der Gabe von DMI allein nicht wahrscheinlich.

Die Veränderung des systemischen Blutdrucks während des Versuchsablaufes war in allen Versuchsgruppen ähnlich. Vergleicht man den Verlauf der Herzfrequenz mit dem der Wachstumshormonsekretion bei den Untersuchungen mit Propranolol, so geht hier eine Steigerung der STH-Sekretion mit einem deutlichen Abfall der Herzfrequenz einher, während mit Methysergid keine Änderung und mit DMI allein eine leichte, aber nicht statistisch gesicherte Erhöhung einher geht.

Auch konnte in allen Untersuchungen eine akute Hypoglykämie als Ursache einer Hormonsekretion ausgeschlossen werden.

In Anbetracht dessen sind also weder die beschriebenen Nebenwirkungen noch der systemische Blutdruck, der Blutzuckerspiegel oder die Änderung der Herzfrequenz ursächlich für die induzierten Hormonsekretionen.

7.2 Zur Frage der adäquaten Dosierung und zentralen Wirkung der applizierten Rezeptorenblocker

In der vorliegenden Untersuchung kann die Frage der gegenseitigen Beeinflussung der applizierten Substanzen aufgrund einer Einmaldosierung der jeweiligen Substanz

nicht geklärt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, daß die Dosierung von Methysergid und Propranolol ausreichend war. Denn mit der applizierten Methysergidosis wurde die basale Prolaktinsekretion signifikant reduziert. Die Propranololdosis führte zu einem gesicherten Anstieg der STH-Sekretion nach DMI-Infusion. Dabei sank die Herzfrequenz vor Applikation von DMI um 15 %, einem Maß, wo Plasmaspiegel und Gewebskonzentrationen (1,95) vorherrschen, bei denen bei Propranolol primär von einer gesicherten, zentralen Betarezeptorenblockade ausgegangen werden kann. Auch konnte über diesen Frequenzabfall der Zeitpunkt der Wirkung von Propranolol zuverlässig vor dem der Gabe von DMI gesichert werden. Daß die Dosierung von Propranolol und Methysergid zu niedrig war, ist nicht wahrscheinlich, da entweder die Prolaktin- oder die Wachstumshormonsekretion beeinflusst wurden. Die Dosierung von DMI selbst erfolgte adäquat mit 25 mg im unteren, mit 50 mg im oberen Bereich der Dosiswirkungskurve, da die dabei erzeugten STH- und Prolaktinspiegel mit denen vorheriger Studien übereinstimmen(72,73).

Die Anzahl der Versuchspersonen in der durchgeführten Versuchsanordnung ist auch ausreichend gewählt, da bei jeder Applikation statistisch gesicherte Unterschiede in der Prolaktin- bzw. STH-Sekretion nachweisbar waren.

7.3 Zur Frage des Effektes serotoninerger und adrenerger Rezeptorenblocker bei der Stimulation von Prolaktin durch Desipramin

Es zeigte sich, daß die Prolaktinstimulation bei kombinierter Gabe von DMI und Methysergid signifikant niedriger ist als bei Gabe von DMI allein. Dieses ist ein Hinweis dafür, daß serotoninerge Neuronen bei der Stimulation von Prolaktin durch DMI beteiligt sind. Unterstützt wird dies durch die pharmakologische Eigenschaft von DMI, wobei DMI nicht nur über eine potente Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin, sondern auch über eine, wenn auch in geringerem Maße 5-HT-Wiederaufnahmehemmung verfügt(57). Auch spricht dafür das Ergebnis der Prolaktinstimulation mit Cloimipramin (CI), einem weitaus stärkeren 5-HT-Wiederaufnahmehemmer, wo bei gleicher Dosierung wie mit DMI wesentlich höhere Prolaktinspiegel gemessen wurden(73). Weiter spricht für die These, daß die Prolaktinsekretion durch die Eigenschaft der serotoninergen Wiederaufnahmehemmung von DMI bedingt ist, und daß, wie auch in dieser Arbeit gezeigt, Methysergid neben der Senkung der basalen Prolaktinkon-

zentration auch eine Hemmung der DMI bedingten Prolaktinstimulation hervorruft. Da die Prolaktinsekretion aber einer primär dopaminerg vermittelten tonischen Hemmung unterliegt(81), ist eine Stimulation der Prolaktinsekretion wie z.B. mit Neuroleptika (potenten Dopaminrezeptorenblockern) zu bedenken. Die dopaminrezeptorenblockierende Affinität von DMI ist jedoch wesentlich niedriger als die 5 HT-Wiederaufnahmehemmung. Die dopaminerge Wiederaufnahmehemmung(52) ist auch wesentlich niedriger als die dopaminerge Rezeptorenblockade(57). Sie kommt jedoch als Wirkungsmechanismus nicht in Betracht, da dann eine Hemmung der Prolaktinsekretion zu beobachten wäre, wie sie bei Gabe von Nomifensin auftritt(70). Eine Stimulation über die Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin ist wenig wahrscheinlich, da Phentolamin, ein alpha-Rezeptorenblocker, keinen Einfluß auf die Prolaktinsekretion hat(118).

Die gleichzeitige Gabe von DMI und Propranolol führt zu einer signifikant höheren Prolaktinstimulation als die Gabe von DMI allein. Sowohl die Gabe von 50 mg DMI als auch von 25 mg DMI zeigt diesen Effekt, wiewohl ein statistisch gesicherter Unterschied nur bei der Gabe von 50 mg DMI mit Propranolol zu finden ist. Dieses Ergebnis selbst ist schwierig zu beurteilen, da dopaminerge und serotoninerge Neuronen vorherrschend bei der Prolaktinstimulation diskutiert werden. Vielleicht ist diese zusätzliche Prolaktinstimulation nach Propranololgabe dadurch zu erklären, daß betaadrenerge Rezeptoren einen hemmenden Einfluß auf die durch DMI induzierte Prolaktinsekretion ausüben.

7.4 Zur Frage der Beteiligung serotoninerger und adrenerger Rezeptoren bei der Stimulation des Wachstumshormons durch Desipramin

Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigt, daß obwohl eine numerisch geringere Stimulation der STH-Sekretion bei der gleichzeitigen Gabe von DMI und Methysergid als bei DMI allein erfolgte, dieser Unterschied statistisch nicht gesichert ist. Sollte jedoch ein Einfluß von Methysergid auf die DMI-induzierte STH-Sekretion bestehen, so wäre dies ein hemmender. Denn erstens scheinen serotoninerge Neuronen an der Wachstumshormonsekretion (132) beteiligt zu sein und zweitens ist DMI neben der noradrenergen auch eine serotoninerge Wiederaufnahmehemmung eigen(57).

Ob eine höhere Dosierung von Methysergid eine gesicherte STH-Suppression führt bleibt offen. Es ist jedoch zu

bedenken, daß Methysergid in dieser verwendeten Dosierung zu einer hochsignifikanten Hemmung der Prolaktinsekretion geführt hat. Deshalb scheint die serotoninerge Wiederaufnahmehemmung von DMI zwar möglicherweise an der DMI-induzierten STH-Sekretion beteiligt jedoch nicht der entscheidende Faktor zu sein.

Vorherige Untersuchungen zeigten, daß DMI bei gesunden Versuchspersonen eine reproduzierbare(71) und dosisabhängige(72) STH-Ausschüttung bewirkt, die mit Hilfe von noradrenergen alpha-Rezeptoren vermittelt wird, da Phentolamin, ein noradrenerger alpha-Rezeptorenblocker, diese STH-Stimulation unterdrückt(118).

Im Vergleich der Applikation von DMI mit Propranolol und DMI allein konnte gezeigt werden, daß Propranolol, ein betaadrenerger Rezeptorenblocker, die durch DMI-induzierte Wachstumshormonsekretion gesichert erhöht. Dieses Ergebnis ist vergleichbar dem bei der Insulinhypoglykämie(10) und dem Arginintest(19). Auch dort hemmt Phentolamin und steigert Propranolol die Wachstumshormonsekretion.

Erklärlich wäre dieses Ergebnis mit der noradrenergen Wiederaufnahmehemmung von Desipramin. Diese führt zu einem erhöhten Anstieg von Noradrenalin im synaptischen Spalt und führt möglicherweise zu einer Stimulation von postsynaptisch gelegenen alphaadrenergen- und betaadrenergen Rezeptoren. Diese betaadrenergen Rezeptoren scheinen die STH-Sekretion durch DMI zu hemmen, denn nach Gabe des betaadrenergen-Rezeptorenblockers Propranolol steigt die STH-Sekretion. Diese Steigerung ist jedoch nur im Vergleich der Gabe von 25 mg DMI zu 25 mg DMI mit Propranolol statistisch gesichert. Wohl findet sich auch ein Anstieg in der Vergleichsgruppe 50 mg DMI zu 50 mg DMI mit Propranolol, aber dieser Anstieg ist statistisch nicht gesichert. Dies hat vermutlich seine Ursache in der Dosis-Wirkungskurve der durch DMI-induzierten STH-Sekretion, da die Dosis von 50 mg DMI im oberen Bereich der Dosis-Wirkungskurve liegt.

Der hier gezeigte Effekt der Erhöhung des DMI-induzierten Anstiegs durch Propranolol kann dahingehend interpretiert werden, daß beta-adrenerge Rezeptoren einen hemmenden Einfluß auf die DMI-bedingte Stimulation haben.

7.5 Schlußbemerkungen und Ausblick

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse lassen folgenden Mechanismen für die durch Desipramin induzierte Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion bei gesunden männlichen Versuchspersonen postulieren:

1. Die Wachstumshormonsekretion wird über alpha-adrenerge Rezeptoren stimuliert(70) und über betaadrenerge Rezetoren gehemmt.
2. Die Prolaktinsekretion wird vornehmlich über serotoninerge Rezeptoren stimuliert und über betaadrenerge Rezeptoren gehemmt.

Dabei muß jedoch bedacht werden, daß die in dieser Arbeit gemessenen Prolaktin- und Wachstumshormonserumkonzentrationen das Ergebnis einer komplexen Reaktion von DMI mit zentralen Neuronen darstellen und nicht an einem einzelnen Mechanismus oder Rezeptor gewonnen wurden. Trotzdem läßt sich die DMI-induzierte STH-Sekretion genauso wie beim Insulinhypoglykämietest in einem Agonist-Antagonistmodell mit stimulationssteigernden alphaadrenergen und hemmenden betaadrenergen Rezeptoren beschreiben. Für die Prolaktinstimulation besteht dieses Agonist-Antagonistmodell darin, daß serotoninerge Rezeptoren steigernd und betaadrenerge Rezeptoren hemmend wirken.

Dabei ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung der DMI-induzierten STH-Sekretion bei endogen und neurotisch depressiven Patienten zu erwähnen: bei endogen depressiven Patienten führt DMI zu einer wesentlich geringeren STH-Stimulation als bei gesunden Versuchspersonen oder neurotisch depressiven Patienten(70). Dieser Befund stimmt mit dem bei anderen STH-Stimulationen mit Hilfe der Insulinhypoglykämie(39,99,113), des Amphetamins(27,80) und des Clonidins(28,93,102) gefundenen überein. Da nach Genesung der endogen depressiven Patienten beim Insulinhypoglykämietest(39,99) eine Normalisierung der STH-Sekretion meßbar war, läßt sich folgern, daß bei endogen depressiven Patienten nicht a priori, wohl aber krankheitsbedingt eine Störung der STH-Stimulationsmechanismen vorlag.

Diese Untersuchung an gesunden Versuchspersonen legt die Spekulation nahe, in welchem neuralen Bereich bei endogen depressiven Patienten eine Störung vorliegen mag.

Wenn nun, wie oben aufgezeigt, der DMI-bedingte Stimulus aufgrund der Wiederaufnahmehemmung über noradrenerge alpha-Rezeptoren vermittelt und über noradrenerge beta-Rezeptoren gehemmt wird, so können Störungen in verschiedenen Bereichen zu einer fehlenden STH-Sekretion führen:

1. Fehlende präsynaptische Ausschüttung des Transmitters, hier eine Hypersensitivität präsynaptisch sitzender alpha-2-Rezeptoren, so daß bei DMI-Gabe ein nicht genügender Stimulus gesetzt wird. Dieses scheint jedoch wenig wahrscheinlich, da Clonidin, das eine postsynaptische alpha-2-adrenerge Rezeptorstimulation auslöst(44), ebenfalls bei endogen depressiven Patienten zu einer geringeren Stimulation als bei gesunden Versuchspersonen führt, so daß wohl eine Störung im Bereich postsynaptischer Rezeptoren anzunehmen ist(93).

2. Eine gestörte Funktion bzw. Subsensitivität von postsynaptischen alpha-adrenergen Rezeptoren könnte ebenfalls ein Grund für die fehlende DMI-bedingte STH-Stimulation bei endogen depressiven Patienten sein(25,93). Denn nach der Therapie mit DMI ist bei 4 von 5 Patienten ein Anstieg der Clonidin-induzierten STH-Sekretion beobachtet worden(29).

3. Neben dieser Vorstellung muß bedacht werden, daß, wie diese Untersuchungen mit Propranolol beweisen, beta-adrenerge Rezeptoren einen hemmenden Einfluß auf die DMI-induzierte STH-Sekretion zeigen, der durch eine Überfunktion (Supersensitivität) bedingt sein kann. Bei hyperaktiven beta-adrenergen Rezeptoren könnten diese einen stark hemmenden Einfluß auf die über alpha-adrenerge Rezeptoren vermittelte DMI-induzierte STH-Stimulation ausüben, was die fehlende STH-Stimulation bei endogen depressiven Patienten verständlich machen würde. Unterstützt wird dieses Modell durch die Untersuchungen an Ratten, die chronisch mit DMI behandelt wurden. Dabei verringerte sich die Anzahl beta-adrenerger Rezeptoren(4,6,20,125).

Für dieses Modell spricht weiter auch der Befund, daß der beta-adrenerge Agonist Salbutamol bei depressiven Patienten eine therapeutische Wirkung erzielt(84,123).

Der antidepressive Effekt von Salbutamol könnte dann auch über eine Hyperaktivität von beta-adrenergen Rezeptoren verstanden werden, indem diese durch ständige Stimulation in eine Unterfunktion im Sinne einer Tachyphylaxie übergehen.

So wäre denn auch die Begleitdepression bei der Therapie der Hypertonie mit Propranolol zu verstehen, die 1 bis 2 Wochen nach Absetzen der beta-Blockertherapie von selbst zu verschwinden scheint (33,41,50,128).

Berücksichtigt man, daß die Verteilung von alpha- und betaadrenergen Rezeptoren in einzelnen Individuen um bis zu 40 % (44) schwankt, so drängt sich der Verdacht auf, daß nicht die absolute Zahl der Rezeptoren, sondern vielleicht ein funktionelles Gleichgewicht zwischen diesen Rezeptortypen für ihre fehlerfreie Funktion entscheidend ist(69).

Obwohl diese Überlegungen spekulativen Charakters sind und nicht durch die vorliegende Arbeit überprüft wurden und obwohl letztlich die Komplexität sowohl der neuronalen Reizübertragung im ZNS als auch der hypothalamisch-hypophysär gesteuerten Hormonsekretion nicht vollständig geklärt ist, scheint es möglich zu sein, mit Hilfe der in dieser Arbeit verwendeten neuroendokrinologischen Methoden in Kombination mit Rezeptorenblockern dem therapeutischen Mechanismus von Antidepressiva und damit vielleicht auch einer Klärung der Ätiologie depressiver Erkrankungen näherzukommen.

Zusammenfassung

Der Einfluß von Propranolol und Methysergid auf die durch Desipramin induzierte Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion beim Menschen

Desipramin, ein trizyklisches Antidepressivum, führt bei gesunden Probanden zu einer dosisabhängigen, reproduzierbaren Wachstumshormonsekretion. Die Prolaktinsekretion wird nur bei hohen Dosen von Desipramin i.v. stimuliert. Der noradrenerge alpha-Rezeptorenblocker Phentolamin unterdrückt diese Hormonsekretion.

In dieser Arbeit wird geprüft, ob auch noradrenerge beta-Rezeptoren und serotoninerge Rezeptoren an dieser Hormonsekretion beteiligt sind.

In einem inkompletten ausgewogenen Blockdesign erhalten 18 gesunde männliche Probanden je zwei der folgenden Applikationen:

1. Desipramin 25 mg i.v.
2. Desipramin 25 mg i.v. und Propranolol 15 mg i.v.
3. Desipramin 50 mg i.v.
4. Desipramin 50 mg i.v. und Propranolol 15 mg i.v.

Alle Probanden mit der Applikation Desipramin 25 mg i.v. erhalten zusätzlich Desipramin 50 mg i.v. und Methysergid 12 mg p.o.

Propranolol führt zu einer Steigerung der durch Desipramin induzierten Wachstumshormonsekretion. Dieser Effekt ist bei der Dosierung mit 25 mg Desipramin i.v. größer als bei der mit 50 mg Desipramin i.v. Für Methysergid ist ein Einfluß auf die Wachstumshormonsekretion nicht nachweisbar.

Propranolol erhöht bei der Dosis von 50 mg Desipramin i.v. stark die Prolaktinsekretion. Bei der Dosis von 25 mg Desipramin i.v. bleibt sie unverändert. Methysergid beeinflusst die Prolaktinsekretion so, daß es die basale Prolaktinsekretion schon vor Gabe von Desipramin senkt. Dieser Unterschied bleibt auch nach Gabe von Desipramin bestehen.

Es zeigt sich aus den Untersuchungen mit Propranolol, daß noradrenerge beta-Rezeptoren an der durch Desipramin bewirkten Wachstumshormonsekretion beteiligt sind und diese hemmen. Die Steigerung der Prolaktinsekretion kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit nicht erklärt werden. Der Einfluß serotoninerger Rezeptoren auf die Regulation der durch Desipramin induzierten Wachstumshormonsekretion konnte nicht nachgewiesen werden.

Literaturverzeichnis

- 1.) Aellig, W.H.
Beta-adrenoreceptor blocking activity and duration of action of pindolol and propranolol in healthy volunteers
Br. J. Clin. Pharm. 3,251-257(1976)
- 2.) Aghajanian, G.K.
Tricyclic antidepressants and single cell response to serotonin and norepinephrine. A review of chronic studies
in: Neuroreceptors-Basis and Clinical Aspects
Hrsg.: Usdin, E., Bunney, W.E., Davis, J.M.
Wiley, New York, pp.27-35(1981)
- 3.) Alexanderson, B.
Pharmacokinetics of desmethylinipramine and nortryptiline in man after single and multiple oral doses
Eur. J. Clin. Pharmacol. 5,1-10(1972)
- 4.) Banerjee, S.P., Kung, L.S., Riggi, S.J., Chandra, S.K.
Development of beta-adrenergic receptor sub-sensitivity by antidepressants
Nature 268,455-456(1977)
- 5.) Benkert, O., Laakmann, G., Souvatzoglou, A., von Werder, K.
Missing indicator function of growth hormone and luteinizing hormone blood levels for dopamine and serotonin concentration in the human brain
J. Neural. Transm. 34,291-299(1973)
- 6.) Bergström, D.A., Kellar, K.J.
Adrenergic and serotonergic receptor binding in rat brain after chronic desmethylinipramine treatment
J. Pharm. Exp. Ther. 209,256-261(1979)
- 7.) Besser, G.M., Parke, L., Edwards, C.R., Forsyth, I.A., McNeilly, A.S.
Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromo-ergocryptine
British Medical Journal 3,669-672(1972)

- 8.) Bivens, C.H., Lebovits, H.E., Feldman, J.M.
Inhibition of hypoglycemia induced growth hormone
secretion by the serotonin antagonists cyproheptadine
and methysergide
N. Engl. J. Med. 289,236-239(1973)
- 9.) Bishop, W., Krulich, L., Fawcett, C.P., McCann, S.M.
The effect of median eminence lesions on plasma
levels of FSH, LH and prolactin in the rat
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 136,925-927(1971)
- 10.) Blackard, W.G., Heidingsfelder, S.A.
Adrenergic receptor control mechanism for
growth hormone secretion
J. Clin. Invest. 47,1407-1414(1968)
- 11.) Blackard, W.G., Hubbell, G.J.
Stimulatory effect of exogenous catecholamines on
plasma GHG concentration in presence of beta
adrenergic blockade
Metabolism 19,547-552(1970)
- 12.) Borga, N., Azaroff, D.L., Plym Forshell, G.,
Sjöquist, F.
Plasma protein binding of tricyclic antidepressants
in man
Biochem. Pharmacol. 18,2135-2143(1969)
- 13.) Boyd, A.E., Reichlin, S.
neural control of prolactin secretion in man
Psychoendocrinology 3,113-130(1978)
- 14.) Brown, G.E., Seggie, J.A., Chambers, J.W. Ettigi, P.G.
Psychoendocrinology and growth hormone: a review
Psychoendocrinology 3,131-153(1978)
- 15.) Brown, G.M., Seeman, P., Lee, T.
Dopamine/neuroleptic receptors in basal hypothalamus
and pituitary
Endocrinology 99,1407-1410(1976)
- 16.) Brown, M.G., Friend, W.C., Chambers, J.W.
Neuropharmacology of Hypothalamic-Pituitary
Regulation
in : Clinical Neuroendocrinology
Hrsg.: Tolis, G., Labrie, F.,
Martin, J.B., Naftolin, F.
Raven Press, New York, pp.47-81(1980)

- 17.) Brown, W.A., Krieger, D.T., Van Woert, M.H., Ambani, L.M.
Dissociation of growth hormone and cortisol release following apomorphine
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38,1127-1129(1974)
- 18.) Brown, W.A., van Woert, M.H., Ambani, L.M.
Effect of apomorphine on growth hormone release in humans
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37,463-465(1973)
- 19.) Buckler, J.H., Hold, A.M., Taberner, M., London, D.R.
Modification of normal responses to arginine by alpha-adrenergic blockade
British Medical Journal 3,153-154(1969)
- 20.) Bunney, W.E. Jr., Post, R.M., Anderson, A.E.
A neuron receptor sensitivity mechanism in affective illness. A review of evidence
Comm. Psychopharmac. 1,393-405(1977)
- 21.) Calabro, M.A., MacLeod, R.M.
Binding of dopamine to bovine anterior pituitary gland membranes
Neuroendocrinology 25,32-46(1978)
- 22.) Carlsson, A., Fuxe, K., Hamberger, B., Lindquist, M.
Biochemical and histochemical studies on the effect of imipramine-like drugs and (+)β-amphetamine on central and peripheral catecholamine neurons
Acta Physiol. Scand. 67,481(1966)
- 23.) Caron, M.G., Beaulieu, M., Raymond, V., Gagne, B., Drouin, J., Lefkowitz, R.J., Labrie, F.
Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland
J. Biol. Chem. 253,2244-2253(1978)
- 24.) Catt, K.J.
Growth hormone
Lancet 1,933-939(1970)
- 25.) Checkley, S.A.
Corticosteroid and growth hormone response to methylamphetamine in depressive illness
Psychol. Med. 9,107-115(1979)

- 26.) Checkley, S.A.
Neuroendocrine tests of monoamine function in man:
a review of basic theory and its application to the
study of depressive illness
Psychological Medicine 1,11-19(1980)
- 27.) Checkley, S.A., Crammer, J.L.
Hormone responses to methylamphetamine in depression:
a new approach to the noradrenaline depletion
hypothesis
Br. J. Psychiat. 131,582-586(1977)
- 28.) Checkley, S.A., Slade, A.P., Shur, E.
Growth hormone and other responses to clonidine in
patients with endogenous depression
Brit. J. Psychiat. 138,51-55(1981)
- 29.) Checkley S.A., Slade, A.P., Shur, E., Dawling, S.
A pilot study of the mechanism of action of
desipramine
Brit. J. Psychiat. 138,248-251(1981)
- 30.) Chen, C.L., Amenomori, Y., Lee, K.H., Voogt, J.L.,
Meites, J.
Serum prolactin levels in rats with pituitary
transplants or hypothalamic lesions
Neuroendocrinology 6,220-227(1970)
- 31.) Cohen, R.M., Campbell, I.C., Cohen, M.R.,
Torda, T., Pickar, D., Siever, L.J., Murphy, D.L.
Presynaptic noradrenergic regulation during
depression and antidepressant drug treatment
Psychiat. Res. 3,93-105(1980)
- 32.) Coltart, O.J., Gibson, D.G., Shand, D.G.
Plasma propranolol levels associated
with suppressing of ectopic beats
Br. Med. J. 1,490(1971)
- 33.) Conway, J., Greenwood, D.T., Middlemiss, D.N.
Central nervous actions of beta-adrenoreceptor
antagonists
Clin. Sci. Med. 54,119-124(1978)
- 34.) Cox, G.M.
Enumeration and construction of balanced
incomplete block configuration
Ann. Math. Stat. 11,72-85(1940)

- 35.) Crews, F.T., Smith, C.B.
Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after
long-term antidepressant treatment
Science 202,322(1978)
- 36.) Crews, F.T., Smith, C.B.
Presynaptic alpha-receptor subsensitivity after
long antidepressant treatment
- 37.) Cronin, M.J., Roberts, J.M., Weiner, R.J.
Dopamine and dihydroergocryptine binding to the
anterior pituitary and other brain areas of the rat
and sheep
Endocrinology 103,302-309(1978)
- 38.) Cronin, M.J., Weiner, R.J.
Spiroperidol (spiperone) binding to a putative
dopamine receptor in sheep and steer pituitary and
stalk median eminence
Endocrinology 104,307-312(1979)
- 39.) Czernik, A., Kleesiek, K., Steinmeyer, E.M.
Änderungen neuroendokrinologischer Parameter im
Verlauf von Depressionen
Nervenarzt 51,662-667(1980)
- 40.) David, H.A., Hartley, H.O., Pearson, E.S.
The distribution of the ratio, in a single
normal sample, of range to standard deviation
Biometrika 41,482-493(1954)
- 41.) Davies, A.O., Lefkowitz, R.J.
Regulation of adrenergic receptors
in: Receptor regulation
Hrsg.: Lefkowitz, R.J.
Chapman, New York, pp.85-121(1981)
- 42.) Delitala, G., Masala, S., Alagna, S., Devilla, L.
Effect of metoclopramide on serum prolactin
levels in humans
Cinical Endocrinology 5,731-734(1976)
- 43.) Diefenbach, W.P., Carmel, P.W., Frantz, A.G.,
Ferin, M.
Suppression of prolactin secretion by l-dopa in the
stalk-sectioned rhesus monkey
J. Clin. Endocrin. Metab. 43,638-642(1976)

- 44.) Flemerbaum, A.
The use and abuse of clonidine as a psychopharmacological tool
in: The role of peptides and amino acids as neurotransmitters
Liss, New York, pp.209-215(1981)
- 45.) Glowinskia, J., Axelrod, J.
Inhibition of uptake tritiated noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds
Nature 204,1318(1964)
- 46.) Goodman Gilman, A., Goodman, L.S., Gilman, A.
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Macmillan , New York,pp190-194(1980)
- 47.) Goldsmith, P.C., Cronin, M.J., Weiner, R.J.
Dopamine receptor sites in the anterior pituitary
J. Histochem. Cytochem. 27,1205-1207(1979)
- 48.) Graham, J.R.
Current therapeutics CXXX-Methysergide
Practitioner 198,302-311(1967)
- 49.) Green, J.P., Harris, G.W.
The neurovascular link between neurohypophysis and adenohypophysis
J. Endocrinol. 5,136-146(1947)
- 50.) Greenblatt, D.J., Shader, R.J.
On the psychopharmacology of beta-adrenergic blockade
Curr. Ther. Res. 14,615-625(1972)
- 51.) Halasz, B.
The endocrine effects of isolation the hypothalamus from the rest of the brain
in : Frontiers in Neuroendocrinology Vol I
Hrsg.: Ganong, W.F., Martini, L.
Oxford University Press, London, pp.307-342(1969)
- 52.) Hall, H., Ögren, S.O.
Effects of antidepressant drugs on different receptors in the brain
Europ. J. Pharm. 70,393-407(1981)

- 53.) Hamon, M., Bourgoïn, S., Glowinski, J.
Feedback regulation of 5-HT synthesis in the rat
striatal slices
J. Neurochem. 20,1727-1745(1973)
- 54.) Handwerker, S., Plonk, J.W., Lebovitz, H.E.,
Bivens, C.H., Feldman, J.M.
Failure of 5-hydroxytryptophan to stimulate
prolactin and growth hormone secretion in man
Horm. Metabol. Res. 7,214-216(1975)
- 55.) Harris, G.W.
Neural Control of the Pituitary Gland
Arnold, London (1965)
- 56.) Hayes, A., Cooper, R.G.
Studies on the absorption and excretion
of propranolol in rat, dog, and monkey
J. Pharm. Exp. Ther. 176,302-311(1971)
- 57.) Hyttel, J.
Citalopram - Pharmacological profile of
a specific serotonin uptake inhibitor
with antidepressant activity
Progr. Neuro-Psychopharmacol. & Biol.
Psychiat. 6,277-295(1982)
- 58.) Imura, H., Kato, Y., Ikeda, M., Morimoto, M.,
Yawata, M.
Effects of adrenergic-blocking or -stimulating
agents on plasma growth hormone, immunoreactive
insulin and blood free fatty acid levels in man
J. Clin. Invest. 50,1069-1079(1971)
- 59.) Imura, H., Nakai, Y., Yoshimi, T.
Effects of 5-hydroxytryptophan(5-HTP) on growth
hormone and ACTH release in man
J. Clin. Endocr. Metab. 36,204-206(1973)
- 60.) Iversen, L.
Inhibition of noradrenaline uptake by drugs
J. Pharm. Pharmacol. 17,62(1965)
- 61.) Iversen, L.L., Mackay, A.V.P.
Pharmacodynamics of antidepressants and antimanic
drugs
in: Psychopharmacology of Affective Disorders
Hrsg.: Pahl, E.S.
Oxford University Press, New York, pp. 60-90(1979)

- 62.) Jefferson, J.W.
Beta-adrenergic receptor blocking drugs
in psychiatry
Arch. Gen. Psychiat. 31,681,(1974)
- 63.) Johnsson,G., Regardh, C.G.
Clinical pharmacokinetics of beta-
adrenoreceptor blocking drugs
Clinical Pharmacokinetics 1, 233-263(1976)
- 64.) Kastenbaum, M.A., Hoel, D.G., Bowmann, K.O.
Sample size requirements: randomized block
designs
Biometrika 57,573-577(1970)
- 65.) Kato, Y., Nakai, Y., Imura, H., Chihara, K., Ohgo, S.
Effect of 5-hydroxytryptophan (5-HT) on plasma
prolactin levels in man
J. clin. Endocr. Metab. 38,695-697(1974)
- 66.) Klein, D.F., Davis, J.M.
Diagnosis and drug treatment in psychiatric Disorders
Williams & Wilkins, Baltimore (1969)
- 67.) Kornhauser, D.M., Wood, A.J., Vestal, R.E.,
Wilkinson, G.R., Shand, D.G.
Biological determinants of propranolol
disposition in man
Clin. Pharmac. Ther. 23,165-174(1978)
- 68.) Krey, L.C., Lu, K.H., Butler, W.R., Hotchkiss, J.,
Piva, F., Knotil, E.
Surgical disconnections of the medial basal
hypothalamus and pituitary function in the
rhesus monkey. II. Gh and cortisol secretion
Endocrinology 96,1088-1093(1975)
- 69.) Kunos, G.
Reciprocal change in alpha- and betaadrenoreceptor
reactivity - myth or reality?
TIPS 7,282-284(1980)
- 70.) Laakmann, G.,
Beeinflußung der Hypophysenvorderlappen Hormon-
sekretion durch Antidepressiva bei gesunden
Probanden, neurotisch und endogen depressiven
Patienten
Nervenarzt 51,725-732(1980)

- 71.) Laakmann, G.
Neuroendocrinological findings in affective disorders after administration of antidepressants
Adv. Biol. Psychiat. 5,67-84(1980)
- 72.) Laakmann, G., Schön, H.W., Wittmann, M.
Desimipramine and growth hormone secretion
Lancet 31,996(1981)
- 73.) Laakmann, G., Schumacher G., Benkert O.
Stimulation of growth hormone secretion by desimipramine and cloimipramine in man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44,1010-1014(1977) .
- 74.) Lal, S., Guyda, H., Bikadoroff, S.
Effect of methysergide and pimozide on apomorphine induced growth hormone secretion in man
J. Clin. Endocr. Metab. 44,766-770(1977)
- 75.) Lal, S., Martin, J.B., de la Vega, C.E., Friesen, H.G.
Comparison of the effect of apomorphine and l-dopa on serum growth hormone levels in man
Clin. Endocrinol. 4,277-285(1975)
- 76.) Lal, S., Tolis, G., Martin, J.B., Brown, G.M., Guyda, H.
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men
J clin. Endocr. Metab. 41,827-832(1975)
- 77.) Lal, S., Tolis, G., Martin, J.B., Brown, G.M., Guyda, H.
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinising hormone, follicle stimulating hormone and thyroid stimulating hormone in the serum of normal man
J. Clin. Endocr. Metab. 41,827-832(1975)
- 78.) Lal, S., de la Vega, C.E., Sourkes, T.L., Friesen, H.G.
Effect of apomorphine on human growth hormone secretion
Lancet, September, 661(1972)

- 79.) Lal, S., de la Vega, C.E., Sourkes, T.L., Friesen, H.G.
Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels in human serum
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37,719-724(1973)
- 80.) Langer, G., Heinze, G., Reim, B., Matussek, N.
Reduced growth hormone responses to amphetamine in endogenous depressive patients. Studies in normal, reactive and endogenous depressive, schizophrenic and chronic alcoholic subjects
Arch. Gen. Psychiat. 33,1471-1475(1976)
- 81.) Langer, G., Sachar, E.J., Halpern, F.S.
Effect of dopamine and neuroleptics on plasma growth hormone and prolactin in normal men
Psychoendocrinology 3,165-169(1978)
- 82.) Langslet, A.
Membrane stabilisation and cardiac effects of dl-propranolol, d-propranolol and chlorpromazine
Europ. J. Pharmac. 13,6(1970)
- 83.) Leblanc, H., Lachelin, G.C.L., Abu-Fadil, S., Yen, S.C.
Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43,668-674(1976)
- 84.) Lecrubier, Y., Puech, A.J., Jouvent, R., Simon, P., Widlöcher, D.
A beta-adrenergic stimulant(salbutamol) versus cloimipramine in depression: a controlled study
Br. J. Psychiatry 136,354-358(1980)
- 85.) Lidbrink, P., Johnsson, G., Fuxe, K.
The effect of imipramine-like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanism in the central nor-adrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons
Neuropharmacology 10,521-536(1971)
- 86.) Lidbrink, P., Johnsson, G., Fuxe, K.
The effect of imipramine-like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms in the central nor-adrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons
Neuropharmacology 10,521-536(1971)

- 87.) Linder, A.
Planen und Auswerten von Versuchen
Birkhäuser, Basel, pp.202-221(1969)
- 88.) MacIndole, J.H., Turkington, R.W.
Stimulation of prolactin secretion by intravenous
infusion of l-tryptophan
J. Clin. Invest. 52,1972-1978(1972)
- 89.) Martin, J.B.
Neural regulation of growth hormone secretion
New. Engl. J. Med. 288,1384-1393(1973)
- 90.) Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M.
Clinical neuroendocrinology
Davis, Philadelphia 1977
- 91.) Massara, F., Camanni, F.
Effect of various adrenergic receptor stimulating
and blocking agents on human growth hormone secretion
J. Endocr. 54,195-206(1972)
- 92.) Matussek, N.
Neuroendokrinologische Untersuchungen bei depressiven
Syndromen
Nervenarzt 49,569-575(1978)
- 93.) Matussek, N., Ackenheil, M., Hippius, H. Müller, F.,
Schröder, H.T., Schultes, H., Wasilewski, B.
Effects of clonidine on growth hormone release in
psychiatric patients and controls
Psychiatric Research 2,25(1980)
- 94.) Meites, J., Clemens, J.
Hypothalamus control of prolactin secretion
Vit. and Horm. 30,165-221(1972)
- 95.) Meites, J., Lu, K.H., Wuttke, W., Welsch, C.W.,
Nagasawa, H., Quadri, S.K.
Recent studies on function and control of prolactin
secretion in rats
Rec. Prog. Horm. Res. 28,471-527(1972)
- 96.) Mendelson, W.B., Jacobs, L.S., Reichman, J.D.,
Othmer, E., Cryer, P.E., Trivedi, B., Daughaday, W.H.
Methysergide: suppression of sleep-induced prolactin
secretion and enhancement of sleep-related growth
hormone secretion
J. Clin. Invest. 56,690-697(1975)

- 97.) Merimee, T.J., Rabin, D.
A survey of growth hormone secretion and action
Metabolism 22,1235(1973)
- 98.) Müller, E.E., Brambilla, F., Cavagnini, F.,
Peracchi, M., Panerai, A.
Slight effect of l-tryptophan on growth hormone
release in normal human subjects
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 39,1-5(1974)
- 99.) Mueller, P.S., Heninger, G.R., McDonald, R.K.
Insuline tolerance test in depression
Arch. Gen. Psychiat. 24,587-594(1969)
- 100.) Myers, M.G., Lewis, P.J., Reid, J.L.,
Dollery, C.T.
Brain concentration of propranolol in relation
to hypertensive effects in the rabbit with obser-
vations on brain propranolol levels in man
J. Pharm. Exp. Ther. 192,327-335(1975)
- 101.) Nakai, Y., Imura, H., Sakurai, H., Kurahachi, H.,
Yoshimi, T.
Effect of cyproheptadine on human growth hormone
secretion
J. Clin. Endocr. Metab. 38,446-449(1974)
- 102.) Persyho, L.
Psychiatric adverse reactions to methysergide
J. Nerv. Ment. Dis. 55,115-125(1972)
- 103.) Pine, M., Favrot, L., Smith, S., McDonald, K.,
Chidsey, C.A.
Correlation of plasma propranolol concentrations
with therapeutic response in patients with angina
pectoris
Circulation 52,886-893(1975)
- 104.) Pittman, Q.J., Blume, H.W., Kearney, R.E.,
Renaud, L.P.
Influence of midbrain stimulation on the excitability
of neurons in the hypothalamus of the rat
Brain Research 92,132-146(1974)
- 105.) Renaud, L.P.
Influence of amygdala stimulation on the
activity of identified tuberoinfundibular
neurones in the rat hypothalamus
J. Physiol. 260,237-252(1976)

- 106.) Renaud, L.P.
Influence of medial preoptic-anterior hypothalamic area stimulation on the excitability of mediobasal hypothalamic neurones in the rat
J. Physiol. 264,541-564(1977)
- 107.) Renaud, L.P.
Neurophysiolog of hypothalamic pituitary regulation in : Clinical Neuroendocrinology
Hrsg.: Tolis, G., Labrie, F., Martin, J.B., Naftolin, F.
Raven Press, New York, pp.29-46(1980)
- 108.) Renaud, L.P., Blume, H.W., Pittman, Q.J., MacKenzie, B.W.
Influence of lateral septum stimulation on the excitability of mediobasal hypothalamic neurons in the rat
Soc. Neurosci. Abstract 3,204(1977)
- 109.) Renaud, L.P., Martin, J.B.
Electrophysiological studies of connections of hypothalamic ventromedial nucleus neurons in the rat: Evidence for a role in neuroendocrine integration
Brain Research 93,145-151(1975)
- 110.) Reichlin, S.
Overview of the anatomical and physiological basis of anterior-pituitary regulation in : Clinical Neuroendocrinology
Hrsg.: Tolis, G., Labrie, F., Martin, J.B., Naftolin, F.
Raven Press, New York, pp.1-14(1980)
- 111.) Rosenblatt, J.E., Pert, C.B., Tallmann, J.F.
The effect of imipramine and lithium on alpha and beta-receptor binding in rat brain
Brain Res. 160,186-191(1979)
- 112.) Rubin, R.T., Hays, S.E.
The prolactin secretory response to neuroleptic drugs: mechanism, applications and limitations
Psychoendocrinology 5,121-137(1980)
- 113.) Sacher, E.J., Frantz, A., Altmann, N.
Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed patients: response to hypoglycemia and l-dopa
Am. J. Psychiatry 130,1362-1367(1973)

- 114.) Sager, G., Nilson, O.G., Jacobsen, S.
Distribution of propranolol in blood
International Congress of Pharmacology
July 16-21, Abstracts 280(1978)
- 115.) Sawa, Y., Odo, S., Nakazawa, T.
Growth hormone secretion by tricyclic and non-
tricyclic antidepressants in healthy volunteers
and depressives
Advances in Biosciences 40,309-315(1982)
- 116.) Schildkraut, J.J., Dogde, G.A., Logne, M.A.
Effects of tricyclic antidepressants on the uptake
and metabolism of intracysternally administered
norepinephrine in rat brain
J. Psychiat. Res. 7,29-34(1969)
- 117.) Schildkraut, J.J., Winokur, A., Drashoczy, P.R.,
Hensle, J.H.
Changes in norepinephrine turnover in rat brain
during chronic administration of imipramine and
protryptiline. A possible explanation for the
delay onset of clinical antidepressant effect
Am. J. Psychiatry 127,72(1971)
- 118.) Schmauss, M., Laakmann, G., Wittmann, M.
Prolactin stimulation and serotonin reuptake
inhibiting antidepressants
Neuroendocrinology Letters 4,204(1982)
- 119.) Schwinn, K.L.
Effect of dopamin receptor blocking agent pimocide on
the GH response to arginine
J. Clin. Endocr. Metab. 43,1183-1185(1976)
- 120.) Shand, D.G.
Pharmacokinetic properties of the
beta-adrenergic receptor blocking drugs
Drugs 7,39-47(1974)
- 121.) Shand, D.G., Nuckolls, E.M., Oates, J.A.
Plasma propranolol levels in adults. With
observation in four children.
Clinical Pharmacology and Therapeutics
11,112-120(1979)
- 122.) Shand, D.G., Rangno, R.E.
The disposition of propranolol. I.
Elimination during oral absorption in man
Pharmacology 7,159-168(1972)

- 123.) Simon, P., Lecrubier, Y., Jouvent, R., Puech, A.J., Allilaire, J.F., Widlöcher, D.
Experimental and clinical evidence of antidepressant effect of a beta-adrenergic stimulant
Psychol. Med. 8,335-338(1978)
- 124.) Smythe, G.A., Lazarus, L.
Suppression of human growth hormone secretion by melatonin and cyproheptadine
J. Clin. Invest. 54,116-121(1974)
- 125.) Sulser, F., Ventulani, J., Mobley, P.L.
Mode of action of antidepressant drugs
Biochemical Pharmacology 27,257(1978)
- 126.) Tuck, J.R., Punell, G.
Uptake of 3-H-5-hydroxytryptamine and 3-noradrenaline by slices of rat brain
J. Pharm. Pharmacol. 25,573-574(1973)
- 127.) Turkington, R.W., Underwood, L.E., van Wyk, J.J.
Elevated serum prolactin levels after pituitary stalk section in man
New. Engl. J. Med. 285,707-710(1971)
- 128.) Turner, P.
Central nervous actions of beta-adrenoreceptor blocking drugs in man
TIPS 1, 92-94(1979)
- 129.) Verde, G., Oppizzi, G., Colussi, G., Cremascoli, G., Botalla, L., Müller, E.E., Silvestrini, R., Chiodini, P.G., Liuzzi, A.
Effect of dopamine infusion on plasma levels of growth hormone in normal subjects and in acromegalic patients
Clin. Endocrinol. 5,419-423(1976)
- 130.) Vinik, A.I., Joubert, S.M.
Growth hormone-adrenergic relationship
Life Sci. 9,441-546(1970)
- 131.) Wilson, M.M., Critchlow, V.
Absence of a circadian rhythm in persisting corticosterone fluctuations following surgical isolation of the medial basal hypothalamus
Neuroendocrinology 19,185-192(1975)
- 132.) Wirz-Justice, A., Pühringer, W., Lacoste, V., Graw, P., Gastpar, M.
Intravenous L-5-hydroxytryptophan in normal subjects: an interdisciplinary precursor loading study
Pharmacopsychiatry 9,272-288(1976)

Tabelle (A.1): Einzelwerte STH-Konzentration für die Applikation DMI 25 mg i.v. in ng/ml, Fläche in ng/ml/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	1.00	0.46	0.86	0.70	1.66	0.72	1.01	0.84	0.55
-30	0.83	0.56	0.61	1.27	10.58	0.59	1.21	0.84	0.88
0	1.79	0.69	0.30	1.52	5.77	0.66	1.81	0.72	1.15
15	3.14	1.09	0.62	1.98	2.06	0.61	2.05	1.20	1.54
30	8.14	8.91	3.48	5.06	8.77	7.66	6.96	5.91	7.44
45	15.50	16.44	13.25	13.36	9.18	18.69	11.50	16.86	9.66
60	12.70	17.70	14.45	12.79	10.46	20.93	11.86	16.55	10.07
75	10.40	18.60	15.62	10.32	8.28	17.22	7.87	16.90	7.95
90	5.80	17.65	13.12	3.77	5.58	18.66	6.94	15.46	5.48
105	7.84	18.29	11.84	2.05	2.67	13.92	5.26	7.44	3.27
120	5.70	16.50	4.15	1.36	3.18	11.92	3.24	11.10	1.25
150	4.40	11.47	0.59	0.72	1.86	6.35	2.05	4.15	2.01
Fläche	1041.45	1616.95	1159.35	784.80	736.65	1544.20	816.45	1286.30	690.30

Tabelle (A.2): Einzelwerte STH-Konzentration für die Applikation DMI 25 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in ng/ml, Fläche in ng/ml/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	3	5	6	9	11	12	15	17	18
-60	0.44	1.22	0.98	1.55	1.06	1.72	1.09	0.84	1.10
-30	0.50	0.65	1.04	1.49	0.94	3.26	1.35	1.03	1.15
0	0.57	0.75	0.67	1.09	1.10	1.90	1.45	2.81	0.93
15	0.63	0.97	0.69	1.89	1.40	3.59	1.27	7.60	1.55
30	15.22	5.95	4.93	11.57	17.87	11.88	9.02	20.81	25.25
45	23.39	16.89	10.15	24.37	36.80	13.31	11.23	27.93	30.00
60	26.76	19.20	9.87	27.55	34.50	12.48	7.59	26.08	20.13
75	21.13	21.96	7.35	19.56	29.40	13.14	4.45	21.28	23.06
90	14.27	20.25	4.80	16.56	26.50	13.31	3.98	18.64	20.64
105	13.90	16.05	3.68	11.18	22.40	12.90	3.10	12.44	12.37
120	6.59	13.58	1.89	6.13	24.59	9.64	2.18	9.52	14.66
150	2.30	4.15	0.68	3.07	18.23	10.62	1.78	5.89	9.70
Fläche	1779.30	1643.05	646.20	1732.90	2717.15	1293.20	625.05	2101.95	2077.75

Tabelle (A.3): Einzelwerte STH-Konzentration für die Applikation DMI 50 mg i.v. in ng/ml, Fläche in ng/ml/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	2	3	7	8	9	13	14	15
-60	1.04	0.85	0.77	0.57	1.84	0.62	0.67	0.94	1.23
-30	0.71	0.90	0.72	0.57	1.68	0.80	0.69	1.17	1.00
0	0.61	1.04	0.59	0.51	1.36	0.80	1.06	1.07	1.61
15	0.93	0.78	0.96	1.20	13.19	1.70	7.06	11.73	3.45
30	5.81	4.84	12.94	30.32	16.93	14.05	12.46	16.52	13.89
45	18.74	15.39	24.07	33.84	31.17	20.37	19.16	21.06	23.02
60	22.50	20.29	22.59	23.20	22.29	17.33	19.99	17.83	15.60
75	19.80	16.15	15.83	22.00	22.67	13.00	18.83	12.85	11.80
90	20.70	12.84	7.75	19.47	23.12	10.24	11.19	7.49	9.06
105	16.19	7.10	3.86	9.84	17.68	8.86	8.50	5.27	6.48
120	13.25	5.70	3.80	6.57	17.65	3.30	6.80	3.16	3.38
150	8.59	2.12	3.23	3.56	15.89	3.50	3.80	1.25	2.76
Fläche	1672.60	1201.80	1349.15	2102.90	2412.65	1315.30	1546.70	1457.75	1305.45

Tabelle (A.4): Einzelwerte STH-Konzentration für die Applikation DMI 50 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in ng/ml, Fläche in ng/ml/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	2	4	6	8	10	12	14	16	18
-60	0.83	1.01	0.72	0.76	0.89	1.17	0.72	0.76	3.96
-30	0.74	1.25	0.61	1.46	10.64	1.12	0.87	0.86	1.31
0	0.88	1.70	0.79	2.19	4.35	1.61	3.80	0.72	2.29
15	6.00	16.81	4.24	7.09	8.89	2.30	8.34	0.70	3.19
30	26.90	27.30	13.64	26.34	22.56	23.58	16.55	4.34	3.89
45	22.90	31.40	14.24	28.16	29.76	33.30	27.01	12.18	25.13
60	28.08	29.33	10.36	37.92	25.44	28.85	27.61	16.04	32.00
75	24.53	24.61	9.80	19.70	24.76	28.22	15.89	11.45	32.16
90	21.97	25.17	9.08	18.33	17.78	21.53	11.56	8.75	25.31
105	14.80	11.20	3.48	15.84	12.06	17.50	7.56	6.96	20.00
120	6.10	9.00	2.90	11.70	7.36	11.00	4.68	5.12	15.23
150	4.30	4.30	3.20	10.20	2.96	8.00	2.72	2.69	10.31
Fläche	2169.00	2551.90	984.45	2311.15	2225.75	2429.05	1775.60	946.30	2309.20

Tabelle (A.5): Einzelwerte STH-Konzentration für die Applikation DMI 50 mg i.v. mit Methysergid in ng/ml, Fläche in ng/ml/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	0.93	3.92	1.27	0.82	1.13	1.33	2.62	1.21	1.19
-30	1.12	18.27	0.94	1.78	8.57	1.44	2.09	1.05	0.80
0	1.51	17.00	1.07	1.63	4.27	2.85	2.56	0.94	0.95
15	1.67	17.13	1.08	17.29	2.66	5.01	2.90	2.19	1.25
30	12.07	22.19	6.09	11.66	10.70	18.86	11.00	1.52	10.10
45	30.00	26.85	11.74	24.59	15.61	21.60	16.23	8.37	11.16
60	21.88	33.66	13.45	17.48	16.96	13.33	10.64	8.56	10.39
75	19.39	20.30	12.46	10.99	16.80	15.15	19.21	9.30	8.86
90	18.44	18.86	9.66	6.30	13.68	13.19	17.84	6.94	7.58
105	12.58	12.14	6.99	3.63	11.10	11.69	11.90	5.79	6.25
120	9.40	11.41	4.30	2.24	7.64	11.55	8.64	4.64	5.13
150	9.21	11.13	2.14	3.11	4.71	10.64	5.01	2.50	2.70
Fläche	1851.25	2417.55	964.25	1503.75	1396.35	1594.80	1455.60	711.10	861.50

Tabelle (A.6): Einzelwerte PRL-Konzentration für die Applikation DMI 25 mg i.v. in $\mu\text{U/ml}$, Fläche in $\mu\text{U/ml/min}$

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	419	246	291	156	403	320	279	346	189
-30	256	199	205	173	461	320	266	282	166
0	224	170	213	142	344	277	221	251	180
15									
30	229	223	220	127	340	313	294	254	306
45									
60	209	217	289	121	347	364	331	230	256
75									
90	212	198	224	152	308	260	334	268	210
105									
120	172	216	251	130	280	260	254	284	208
150	156	201	240	184	323	279	232	236	240
Fläche	25440	24930	28950	16080	39210	36765	35895	30585	28980

Tabelle (A.7): Einzelwerte PRL-Konzentration für die Applikation DMI 25 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in $\mu\text{U/ml}$, Fläche in $\mu\text{U/ml/min}$

Zeit min.	Versuchsperson								
	3	5	6	9	11	12	15	17	18
-60	347	281	262	154	442	191	258	371	802
-30	191	289	170	135	288	173	132	263	479
0	160	233	120	128	270	169	118	218	344
15									
30	129	245	152	107	267	196	252	602	219
45									
60	196	266	186	236	383	358	186	599	239
75									
90	223	253	167	262	419	277	144	557	186
105									
120	153	245	136	199	378	164	117	527	165
150	188	234	106	154	362	186	130	454	138
Fläche	21135	30090	18990	23055	41790	29925	20985	63915	26955

Tabelle (A.8): Einzelwerte PRL-Konzentration für die Applikation DMI 50 mg i.v. in $\mu\text{U/ml}$, Fläche in $\mu\text{U/ml/min}$

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	2	3	7	8	9	13	14	15
-60	353	394	168	273	240	184	427	393	176
-30	251	299	147	210	208	153	318	305	128
0	185	227	135	193	141	97	338	257	132
15									
30	174	379	211	338	279	122	357	233	245
45									
60	205	379	312	286	295	163	402	414	220
75									
90	181	350	353	227	359	181	340	383	182
105									
120	181	307	366	216	336	176	359	403	159
150	181	249	499	217	261	113	330	427	184
Fläche	22290	41250	33795	31665	35145	18075	43425	40800	23775

Tabelle (A.9): Einzelwerte PRL-Konzentration für die Applikation DMI 50 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in $\mu\text{U/ml}$, Fläche in $\mu\text{U/ml/min}$

Zeit min.	Versuchsperson								
	2	4	6	8	10	12	14	16	18
-60	384	147	209	186	388	324	431	346	501
-30	264	176	141	162	357	198	287	275	296
0	295	175	156	164	368	165	338	231	176
15									
30	246	157	146	216	612	343	751	283	177
45									
60	432	451	283	478	480	556	983	426	184
75									
90	376	395	222	516	346	411	733	391	171
105									
120	384	278	237	443	318	251	602	383	189
150	345	245	152	351	318	204	494	380	130
Fläche	41805	36885	25425	45405	53280	45540	88110	42210	21435

Tabelle (A.10): Einzelwerte PRL-Konzentration für die Applikation DMI 50 mg i.v. mit Methysergid in $\mu\text{U/ml}$, Fläche in $\mu\text{U/ml/min}$

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	272	94	196	205	303	114	470	402	240
-30	188	77	140	184	305	137	319	320	190
0	135	64	126	115	241	101	295	235	168
15									
30	174	95	137	160	198	218	327	235	416
45									
60	227	107	124	154	207	404	359	229	291
75									
90	160	64	121	115	226	269	319	180	254
105									
120	117	67	114	150	223	254	309	210	174
150	122	61	122	160	220	266	318	191	166
Fläche	20610	9945	15060	16845	25890	32055	39210	25995	33960

Tabelle (A.11): Einzelwerte system. Blutdruck für die
Applikation DMI 25 mg i.v. in mmHg,
Fläche in min * mmHg

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	71.67	76.67	68.33	91.67	85.00	98.33	88.33	103.33	95.00
-30	70.00	73.33	66.67	95.00	86.67	81.67	91.67	103.33	98.33
0	66.67	76.67	66.67	93.33	83.33	86.67	86.67	103.33	88.33
15	70.00	76.67	70.00	100.00	86.67	98.33	96.67	103.33	93.33
30	70.00	76.67	70.00	100.00	86.67	98.33	90.00	106.67	93.33
45	66.67	90.00	66.67	100.00	86.67	96.67	90.00	106.67	93.33
60	70.00	76.67	66.67	101.67	83.33	91.67	91.67	106.67	95.00
75	71.67	80.00	66.67	96.67	83.33	91.67	95.00	110.00	93.33
90	76.67	90.00	66.67	93.33	83.33	95.00	93.33	110.00	93.33
105	76.67	80.00	68.33	100.00	83.33	93.33	91.67	110.00	90.00
120	83.33	80.00	68.33	90.00	83.33	93.33	95.00	110.00	93.33
150	80.00	80.00	68.33	96.67	85.00	98.33	90.00	110.00	93.33
Fläche	8617	9750	8142	11800	10167	11350	11125	12900	11125

Tabelle (A.12): Einzelwerte system. Blutdruck für die Applikation DMI 25 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in mmHg, Fläche in min * mmHg

Zeit min.	Versuchsperson								
	3	5	6	9	11	12	15	17	18
-60	86.67	70.00	86.67	86.67	86.67	91.67	96.67	86.67	88.33
-30	83.33	73.33	88.33	86.67	85.00	86.67	100.00	80.00	86.67
0	80.00	66.67	85.00	80.00	85.00	86.67	90.00	85.00	93.33
15	80.00	66.67	90.00	83.33	88.33	90.00	93.33	86.67	86.67
30	78.33	66.67	90.00	83.33	96.67	90.00	96.67	86.67	90.00
45	83.33	66.67	90.00	86.67	96.67	90.00	98.33	86.67	90.00
60	80.00	66.67	90.00	90.00	90.00	93.33	98.33	86.67	90.00
75	80.00	68.33	90.00	90.00	93.33	90.00	98.33	93.33	93.33
90	80.00	68.33	95.00	90.00	90.00	90.00	98.33	90.00	90.00
105	78.33	66.67	93.33	86.67	91.67	90.00	98.33	90.00	90.00
120	80.00	66.67	86.67	86.67	86.67	88.33	98.33	96.67	90.00
150	80.00	66.67	90.00	86.67	86.67	85.00	96.67	96.67	93.33
Fläche	9617	8050	10875	10400	11025	10808	11642	10675	10817

Tabelle (A.13): Einzelwerte system. Blutdruck für die
Applikation DMI 50 mg i.v. in mmHg,
Fläche in min * mmHg

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	2	3	7	8	9	13	14	15
-60	80,00	70,00	88,33	78,33	70,00	93,33	86,67	86,67	86,67
-30	83,33	70,00	86,67	76,67	71,67	83,33	86,67	96,67	88,33
0	90,00	63,33	86,67	86,67	66,67	86,67	93,33	96,67	86,67
15	86,67	75,00	83,33	96,67	76,67	96,67	93,33	96,67	86,67
30	90,00	80,00	90,00	80,00	78,33	96,67	95,00	100,00	90,00
45	83,33	80,00	86,67	86,67	78,33	96,67	86,67	106,67	86,67
60	86,67	76,67	88,33	90,00	76,67	96,67	93,33	103,33	86,67
75	86,67	71,67	83,33	86,67	80,00	90,00	86,67	105,00	90,00
90	83,33	68,33	86,67	83,33	78,33	90,00	86,67	108,33	86,67
105	83,33	71,67	83,33	85,00	76,67	90,00	90,00	106,67	86,67
120	83,33	70,00	80,00	86,67	76,67	90,00	81,67	106,67	90,00
150	80,00	71,67	86,67	86,67	76,67	93,33	83,33	106,67	86,67
Fläche	10267	8883	10217	10500	9283	11183	10758	12433	10517

Tabelle (A.14): Einzelwerte system. Blutdruck für die Applikation DMI 50 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in mmHg, Fläche in min * mmHg

Zeit min.	Versuchsperson								
	2	4	6	8	10	12	14	16	18
-60	70.00	91.67	93.33	90.00	86.67	86.67	98.33	98.33	86.67
-30	70.00	95.00	93.33	90.00	73.33	86.67	96.67	100.00	83.33
0	61.67	83.33	83.33	90.00	60.00	80.00	103.33	95.00	90.00
15	61.67	83.33	86.67	90.00	76.67	90.00	98.33	100.00	83.33
30	58.33	83.33	106.67	90.00	68.33	88.33	98.33	110.00	70.00
45	68.33	90.00	93.33	90.00	70.00	90.00	96.67	105.00	70.00
60	70.00	83.33	98.33	85.00	70.00	86.67	96.67	108.33	70.00
75	65.00	83.33	96.67	90.00	66.67	86.67	96.67	106.67	76.67
90	68.33	83.33	95.00	90.00	66.67	90.00	101.67	105.00	76.67
105	71.67	83.33	93.33	86.67	70.00	90.00	96.67	100.00	80.00
120	65.00	83.33	96.67	86.67	70.00	88.33	95.00	105.00	73.33
150	65.00	83.33	93.33	86.67	70.00	85.00	95.00	103.33	76.67
Fläche	7933	10133	11300	10667	8367	10625	11725	12467	9183

Tabelle (A.15): Einzelwerte system. Blutdruck für die Applikation DMI 50 mg i.v. mit Methysergid in mmHg, Fläche in min * mmHg

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	70.00	93.33	86.67	90.00	73.33	88.33	86.67	96.67	83.33
-30	70.00	93.33	83.33	90.00	73.33	96.67	86.67	98.33	83.33
0	70.00	90.00	83.33	96.67	75.00	93.33	83.33	96.67	83.33
15	73.33	93.33	83.33	96.67	78.33	96.67	93.33	93.33	86.67
30	73.33	96.67	86.67	100.00	80.00	100.00	93.33	96.67	90.00
45	76.67	86.00	83.33	103.33	80.00	100.00	93.33	96.00	86.67
60	76.67	90.00	83.33	98.33	80.00	96.67	90.00	96.00	90.00
75	80.00	90.00	83.33	96.67	73.33	98.33	86.67	96.67	96.67
90	66.67	86.67	83.33	93.33	73.33	100.00	93.33	98.33	96.67
105	68.33	86.67	88.33	96.67	73.33	100.00	88.33	98.33	96.67
120	71.67	86.67	91.67	93.33	73.33	100.00	90.00	96.67	96.00
150	73.33	86.67	90.00	96.67	80.00	100.00	96.67	96.67	96.00
Fläche	8842	10717	10175	11733	9175	11833	10867	11533	10992

Tabelle (A.16): Einzelwerte Herzfrequenz für die
Applikation DMI 25 mg i.v. in
1/min, Fläche in l * min/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	53	48	74	78	71	63	57	70	62
-30	56	50	64	71	76	57	59	61	54
0	53	52	64	73	80	58	53	63	54
15	57	52	64	77	92	63	55	61	56
30	55	48	70	80	91	67	54	65	53
45	55	48	73	75	101	69	55	68	57
60	60	51	75	78	92	67	56	63	55
75	56	48	73	76	99	65	58	67	56
90	60	48	73	81	96	69	56	64	59
105	59	45	72	81	97	69	58	65	57
120	63	47	74	76	97	70	59	68	62
150	60	47	73	81	96	69	58	69	61
Fläche	6870	5825	8510	9315	11455	7990	6740	7795	6770

Tabelle (A.17): Einzelwerte Herzfrequenz für die
Applikation DMI 25 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in 1/min, Fläche in
l * min/min

	Versuchsperson								
Zeit min.	3	5	6	9	11	12	15	17	18
-60	72	76	73	73	61	66	65	56	67
-30	64	78	62	70	58	65	63	53	61
0	55	61	61	55	50	53	53	48	58
15	60	63	62	60	52	54	61	55	62
30	64	62	62	59	53	55	62	55	61
45	61	61	63	58	84	55	55	55	58
60	60	61	63	60	57	56	56	54	61
75	60	62	65	61	57	56	62	49	61
90	60	64	66	61	59	54	62	51	60
105	61	67	69	72	62	57	61	48	60
120	63	65	65	74	62	56	61	48	53
150	63	62	68	72	61	57	65	51	58
Fläche	7270	7560	7720	7465	7350	6635	7150	6220	7195

Tabelle (A.18): Einzelwerte Herzfrequenz für die
Applikation DMI 50 mg i.v. in 1/min,
Fläche in 1 * min/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	2	3	7	8	9	13	14	15
-60	55	60	74	80	69	75	56	73	58
-30	56	55	68	73	67	66	48	70	56
0	53	54	65	67	67	68	53	78	55
15	60	59	69	97	78	69	55	80	64
30	63	64	73	91	77	69	55	91	72
45	60	61	75	88	77	77	56	86	61
60	56	63	71	83	77	79	57	88	61
75	55	61	68	85	76	72	53	83	64
90	58	56	65	80	78	71	55	88	62
105	57	57	54	83	86	70	58	89	65
120	56	55	55	83	78	74	56	88	62
150	58	56	58	84	79	82	56	91	61
Fläche	6955	7135	8010	10350	9385	8660	6655	10260	7615

Tabelle (A.19): Einzelwerte Herzfrequenz für die
Applikation DMI 50 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in l/min, Fläche in
l * min/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	2	4	6	8	10	12	14	16	18
-60	60	67	75	65	78	58	84	74	58
-30	55	59	65	64	79	55	72	72	54
0	48	57	60	57	57	45	64	56	49
15	47	58	60	55	66	51	71	63	50
30	53	59	61	65	69	54	67	62	52
45	53	58	64	64	67	55	67	65	51
60	54	57	62	66	67	54	67	67	48
75	53	57	61	68	70	56	68	66	50
90	53	59	62	67	72	55	65	65	51
105	54	65	62	66	74	56	64	64	50
120	51	63	62	69	76	56	64	65	54
150	56	63	65	67	73	58	65	65	56
Fläche	6235	7110	7400	7670	8285	6495	8030	7705	6045

Tabelle (A.20): Einzelwerte Herzfrequenz für die
Applikation DMI 50 mg i.v. mit Methy-
sergid in 1/min, Fläche in
l * min/min

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	55	70	64	68	85	48	55	48	58
-30	48	64	65	64	84	50	50	50	57
0	47	59	62	66	85	50	50	51	61
15	51	60	66	84	94	57	56	55	65
30	51	57	66	85	91	57	58	54	65
45	52	55	72	84	96	60	61	58	67
60	51	58	72	75	94	56	55	56	76
75	50	63	73	81	95	54	57	60	76
90	50	63	68	79	101	61	58	60	83
105	48	58	65	83	95	61	57	62	72
120	49	62	68	85	98	59	60	64	75
150	51	64	70	83	98	58	58	63	74
Fläche	6020	7105	8230	9785	11375	6925	6890	6975	8520

Tabelle (A.21): Einzelwerte Blutzuckerkonzentration für die
Applikation DMI 25 mg i.v. in mg%,
Fläche in min * mg%

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	89	75	89	68	73	68	82	86	80
-30	80	70	88	63	71	71	82	81	85
0	71	66	90	63	71	64	84	81	71
15									
30	74	85	86	63	65	65	82	68	69
45									
60	70	67	91	64	63	71	80	77	102
75									
90	67	63	90	55	70	67	84	76	77
105									
120	70	70	88	55	81	71	82	76	66
150	70	77	88	68	78	60	84	71	85
Fläche	8445	8490	10680	7230	8220	8115	9870	8985	9495

Tabelle (A.22): Einzelwerte Blutzuckerkonzentration für die Applikation DMI 25 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in mg%, Fläche in min * mg%

	Versuchsperson								
Zeit min.	3	5	6	9	11	12	15	17	18
-60	78	78	87	90	77	75	102	81	71
-30	80	78	85	81	92	79	100	80	79
0	80	93	85	85	86	80	92	80	81
15									
30	83	89	77	83	85	81	84	83	79
45									
60	84	85	82	81	88	82	94	82	87
75									
90	86	83	92	84	90	77	89	79	82
105									
120	82	63	84	84	98	74	84	89	77
150	82	67	96	76	94	75	85	84	80
Fläche	10020	10050	10065	9975	10650	9510	10650	9855	9810

**Tabelle (A.23): Einzelwerte Blutzuckerkonzentration für die
Applikation DMI 50 mg i.v. in mg%,
Fläche in min * mg%**

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	2	3	7	8	9	13	14	15
-60	91	87	86	88	77	83	86	87	98
-30	94	84	83	87	82	76	123	92	81
0	89	83	76	89	81	76	86	97	99
15									
30	92	84	79	92	78	74	85	87	85
45									
60	94	90	82	84	78	79	75	83	81
75									
90	100	66	66	81	81	66	89	87	98
105									
120	105	92	81	81	81	74	86	86	84
150	93	88	82	84	79	74	91	77	78
Fläche	11490	9825	9165	10260	9540	8820	10050	10455	10665

Tabelle (A.24): Einzelwerte Blutzuckerkonzentration für die Applikation DMI 50 mg i.v. mit Propranolol 15 mg i.v. in mg%, Fläche in min * mg%

Zeit min.	Versuchsperson								
	2	4	6	8	10	12	14	16	18
-60	84	100	63	68	97	75	82	65	100
-30	86	94	60	76	74	72	82	76	79
0	92	91	69	64	82	79	80	77	70
15									
30	89	102	71	73	87	78	81	77	74
45									
60	88	97	84	64	83	76	80	72	66
75									
90	89	86	77	70	78	80	82	75	77
105									
120	86	100	72	68	85	71	75	85	73
150	87	91	73	68	83	78	73	65	79
Fläche	10650	11415	9075	8190	9945	9270	9615	9150	8655

Tabelle (A.25): Einzelwerte Blutzuckerkonzentration für die
Applikation DMI 50 mg i.v. mit Methy-
sergid in mg%, Fläche in min * mg%

Zeit min.	Versuchsperson								
	1	4	5	7	10	11	13	16	17
-60	90	82	65	75	75	82	92	75	73
-30	92	90	92	76	75	89	90	75	70
0	89	85	93	76	74	87	90	82	74
15									
30	90	85	81	89	68	89	85	83	66
45									
60	94	87	82	81	75	88	85	78	79
75									
90	86	88	84	79	75	83	90	83	77
105									
120	88	89	81	81	76	83	71	71	72
150	85	85	81	77	77	84	82	82	71
Fläche	10755	10410	10020	9825	8790	10350	10215	9615	8850

Lebenslauf

Name: Klemens Zygan

geboren: 10.9.1950 in Neudorf

Nationalität: deutsch

Familienstand: verheiratet seit 9.9.1976 mit Dipl.-
Volkswirt Karola Zygan geb. Grunert

Ausbildung:

bis 1960 Katholische Volksschule in Leverkusen-
Schlebusch

1960 - 1970 Mathematisch-naturwissenschaftliches
Carl-Duisberg-Gymnasium Leverkusen mit
Abschluß Abitur

1970 - 1975 Studium der Physik an der Universität zu
Köln mit Abschluß als Diplom-Physiker

16.12.1975 - 30.5.1978 Verwalter einer wissenschaftlichen
Assistentenstelle im Fachbereich Physik
der Ludwig-Maximilian-Universität
München

1.11.1977 - 28.11.1983 Studium der Medizin an der Ludwig-
Maximilian-Universität München mit
Abschluß 3. Staatsexamen

29.11.1983 Approbation als Arzt

seit 1.1.1984 Assistenzarzt an der I. Medizinischen
Klinik im Klinikum Ingolstadt

Herrn Oberarzt Dr. med. G. Laakmann danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die Anregungen und die Diskussionen bei der Abfassung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. H. Hippius bin ich für die Übernahme des Referates und für die Erlaubnis, alle für meine Arbeit benötigten Apparaturen in seiner Klinik benutzen zu dürfen, zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. N. Matussek danke ich für die kritische Diskussion der radioimmunologisch bestimmten Wachstumshormon- und Prolaktinserumkonzentrationen.

Frau E. Hofschuster und Frau E. Schmitt gilt mein Dank für die große Hilfe bei der radioimmunologischen Bestimmung der Wachstumshormon- und Prolaktinserumkonzentrationen.

